


**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA** 



## **TESIS DOCTORAL**

**Síntesis de metala- $\beta$ -lactamas**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**  
**PRESENTADA POR**

**Jaime García Muntaner**

Directores

Miguel Ángel Sierra Rodríguez  
Luis Casarrubios Palomar

**Madrid, 2015**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Departamento de Química Orgánica

Grupo de Química Bio-Organometálica



# **SÍNTESIS DE METALA- $\beta$ -LACTAMAS**

**TESIS DOCTORAL**

Jaime García Muntaner

Madrid, 2015



**D. Miguel Ángel Sierra Rodríguez**, Catedrático de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, y **D. Luis Casarrubios Palomar**, Profesor Titular de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICAN:

Que la presente Memoria titulada “**Síntesis de Metala- $\beta$ -lactamas**”, se ha realizado bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, por el Licenciado en Ciencias Químicas **D. Jaime García Muntaner**, y autorizan su presentación para ser calificada como Tesis Doctoral.

Madrid, Diciembre de 2014

Fdo. Dr. Miguel Ángel Sierra Rodríguez

Fdo. Dr. Luis Casarrubios Palomar



El trabajo recogido en esta memoria se ha realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, bajo la dirección del Dr. Miguel Ángel Sierra Rodríguez y el Dr. Luis Casarrubios Palomar. La financiación que ha permitido llevarlo a cabo procede de los siguientes proyectos: MEC (CTQ2010-20714-C02-01/BQU, Consolider-Ingenio 2010, (CSD2007-00006) y CAM (S2009/PPQ-1634-AVANCAT)



Parte de los resultados obtenidos en esta Tesis se recogen en las siguientes publicaciones:

- **Synthesis of new bioorganometallic Ir- and Rh-complexes having  $\beta$ -lactam containing ligands.** Jaime G. Muntaner, Luis Casarrubios, Miguel A. Sierra. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 286.

- **Chelated Assisted Metal-Mediated N–H Bond Activation of  $\beta$ -lactams: Irida-, Rhoda-, Osma-, and Ruthenatrinems.** Luis Casarrubios, Miguel A. Esteruelas, Carmen Larramona, Jaime G. Muntaner, Montserrat Oliván, Enrique Oñate and Miguel A. Sierra. *Organometallics*, **2014**, 33, 1820.



*A Carlota,*

*mi experimento viviente.*





*“Una búsqueda empieza siempre con la suerte del principiante y termina con la prueba del conquistador”*

*Paulo Coelho. El Alquimista.*



*Me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que han hecho posible, de un modo u otro, que esta tesis llegue a su fin:*

En primer lugar, quisiera agradecer a mis directores de tesis, los Profesores Miguel A. Sierra y Luis Casarrubios, por haberme ofrecido la oportunidad de realizar esta tesis doctoral en su grupo de investigación, por su inestimable ayuda, su paciencia y sus enseñanzas, que me han permitido llevar a buen fin este trabajo.

Especialmente tengo que agradecer al Grupo Consolider ORFEO por su financiación durante estos años sin la cual este trabajo no hubiera podido llevarse a cabo. Formar parte de este Grupo me ha dado la oportunidad de asistir cada año a la Escuela Marcial Moreno Mañas y poder compartir mi trabajo con los otros grupos de investigación.

Agradezco a la Profesora Mar Gómez-Gallego su colaboración en todo momento. A la Dra. Carmen de la Torre por aportar sus conocimientos y la infraestructura del CSIC para facilitar mi investigación y por haber hecho posible la vuelta de las barbacoas al grupo.

También agradezco la posibilidad que me ha ofrecido el Profesor Miguel Ángel Esteruelas de colaborar con su grupo en el desarrollo de parte de este trabajo. En particular agradezco a los Dres. Montserrat Oliván y Enrique Oñate y a Carmen Larramona por el interés y apoyo que han demostrado en todo momento.

Al Profesor Agustí Lledos y a Manu por su empeño y paciencia para que los cálculos computacionales nos permitan conocer mejor los mecanismos de muchos procesos.

Agradecer al CAI de RMN, Elena, Lola y Ángel, el buen servicio de espectroscopía prestado y la inestimable ayuda al grupo 14, habéis sido parte importante en esta tesis.

Agradezco al Dr. Santiago Romano por su entusiasmo docente, tanto en las aulas como en los bares. Al Dr. Israel Fernández, virtuoso de la química y ejemplo de joven investigador, por su ayuda desinteresada en este trabajo.

Con mucho cariño agradezco a todos mis compañeros del laboratorio. A Marta, Bea y Mamen que me enseñaron en mis comienzos: A los visitantes que han ido pasando por el laboratorio: César, José, Jacob, Nina, Alberto y Marta gracias por la frescura que aportasteis al grupo. A Carol, Sandra, Gong, Alicia, Elena, Pablo y Alba para los que he tenido que hacer un poco de *boss*, espero que os hayáis sentido como en una casa okupa, de cada uno de vosotros me llevo buenos amigos. A Sandra, Carol, Gong y Elena me gustaría hacerles un guiño especial ya que han sido mis verdaderos compañeros de Tesis. A mis amigas del CSIC y a Peter gracias por vuestra colaboración con las masas. A mis compañeros de licenciatura Dani y Ramiro, al final salimos los tres bien parados de esta aventura. A todos os deseo un gran futuro. A Jorge por darme a conocer el buen uso de la montaña. Adriana, gracias por ayudarme en mi final de tesis y abrirme los ojos hacia un nuevo destino.

Por supuesto, quiero agradecer a toda mi familia su constante apoyo y comprensión, especialmente a Michelle. A Carlota le debo todo el tiempo que no le he podido dedicar a lo largo de estos años.

## Abreviaturas y acrónimos

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AgOTf	Triflato de plata
Anh.	Anhidro
$\sigma$ -CAM	Metátesis $\sigma$ asistida por el complejo
CAN	Nitrato amónico de cerio (IV)
Ccf	Cromatografía de capa fina
COD	Ciclooctadieno
coe	Cicloocteno
Cp	Ciclopentadienilo
Cp*	Pentametilciclopentadienilo
Dfppy	2-(2,4-difluorofenil)piridina
DFT	<i>Density Funtional Theory</i>
DHP-I	Deshidropeptidasa renal humana I
HRMS	Espectrometría de Masas de alta Resolución
Mbs	Metalo- $\beta$ -lactamasas
NDM-1	Metalo- $\beta$ -lactamasa New Delhi
nOe	Efecto Nuclear Overhauser
Npy	2-(naftalen-1-il)piridina
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
Pf	Punto de fusión
PMP	<i>para</i> -metoxifenil
Ppc	9-(2-etilhexil)-3-(5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)-9H-carbazol
Ppy	2-fenilpiridina

RMN	Resonancia magnetica nuclear
ta	Temperatura ambiente
Tcbiim	4,4',5,5'-tetraciano-2,2-biimidazolato
THF	Tetrahidrofurano
Tterpy	4'-(4-tolil)-2,2':6',2''-terpiridina

## Capítulo I. Antecedentes Generales y Objetivos

I.1. Los procesos de ciclometalación: Activación de enlaces C–R	5
I.1.1. Principios generales	6
I.1.1.a. <i>Influencia del metal precursor</i>	6
I.1.1.b. <i>Influencia del grupo donador E</i>	7
I.1.1.c. <i>Influencia del enlace C–R</i>	8
I.1.2. Mecanismos de la ciclometalación	11
I.1.2.a. <i>Activación C–H electrófila</i>	11
I.1.2.b. <i>Adición Oxidante</i>	13
I.1.2.c. <i>Metátesis de enlace <math>\sigma</math></i>	14
I.1.3. Ciclometalaciones empleando metales de transición tardíos	15
I.1.3.a. <i>Ciclometalaciones con iridio y rodio</i>	15
I.1.3.b. <i>Ciclometalaciones con osmio</i>	21
I.2. Los procesos de ciclometalación: Activación de enlaces X–H	25
I.3. Metala- $\beta$ -lactamas	32
I.4. Objetivos Generales	38

## Capítulo II. Nuevos complejos mono- y bimetalicos con ligandos

### 2-azetidinona

II.1. Introducción	41
II.2. Discusión de Resultados	41
II.2.1. Síntesis de Iminas	41
II.2.2. Síntesis de $\beta$ -lactamas y metala- $\beta$ -lactamas	43
II.3. Conclusiones	59
II.4. Parte experimental	60

## Capítulo III. Síntesis de Nuevas Estructuras Metala- $\beta\beta\beta\beta$ -lactámicas

### Policíclicas: Metalatrinems y Metalatetrabactamas

III.1. Introducción	101
III.2. Discusión de resultados	102
III.2.1. Síntesis de las iminas <b>74</b>	103
III.2.2. Síntesis de las NH- $\beta$ -lactamas	103
III.2.3. Síntesis de metalatrinems y metalatetrabactamas de Iridio y Rodio	106
III.2.4. Síntesis de Irida- y Rodatrinems con fragmentos $d^8$ -	110



metálicos tetracoordinados y reacciones de modificación de la esfera de coordinación y el estado de oxidación del metal	
III.2.5. Osmatrinems con un fragmento $d^4$ -metálico hepta-coordinado: activación N–H promovida por hidruro	114
III.2.6. Osma- y Rutenatrinems con un fragmento $d^6$ -metálico bis(fosfina) hexa-coordinado: complejos tetrahidrobórato como introductores del fragmento metálico	118
III.3. Conclusiones	121
III.4. Parte Experimental	123
<b>Capítulo IV. Reacciones de fragmentación del anillo de 2-azetidinona promovidas por <math>(P^iPr_3)_2OsH_6</math></b>	
IV.1 Introducción	145
IV.2 Discusión de Resultados	147
IV.2.1. Reacciones de fragmentación	147
IV.2.2 Mecanismo de la Reacción	160
IV.3. Conclusiones	166
IV.4. Parte Experimental	168
<b>Anexo 1. Métodos experimentales generales</b>	175
<b>Anexo 2. Bibliografía completa</b>	179
<b>Anexo 3. Resumen en inglés</b>	189
<b>Información Adicional</b>	Disco Adjunto

## ***Capítulo I***

### **Antecedentes Generales y Objetivos**



## Capítulo I. Antecedentes Generales y Objetivos

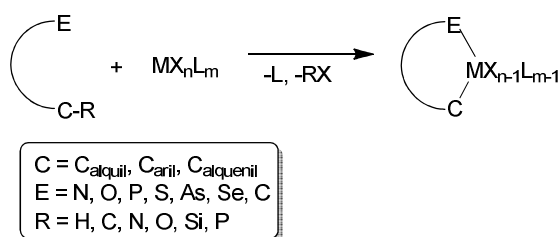
### I.1. Los procesos de ciclometalación: Activación de enlaces C–R

La ciclometalación es un proceso mediado por un metal de transición en el que se produce la activación de un enlace (C–R en el Esquema I.1) para dar lugar a la formación de un metalaciclo que incorpora un nuevo enlace  $\sigma$  metal–carbono.<sup>1</sup> El primer ejemplo de una reacción de ciclometalación data de 1963,<sup>2</sup> y desde entonces se ha convertido en uno de los métodos más eficientes para la preparación de compuestos con enlaces  $\sigma$  metal–carbono.

Se conocen reacciones de ciclometalación con prácticamente todos los metales de transición aunque los de los grupos del rutenio y el platino (Ru, Os, Rh, Ir, Pd y Pt) han sido los que han recibido mayor atención.<sup>3,4</sup> El interés del tema y sus aplicaciones han hecho que en los últimos años hayan aparecido numerosos artículos y monografías que se centran en los aspectos más destacados de este tipo de procesos.<sup>1,5</sup> Generalmente, se considera que la reacción transcurre en dos etapas: coordinación inicial del metal con un grupo donador de electrones (E en el Esquema I.1) seguido de la activación

- 
- 1 (a) Albrecht, M. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 576. (b) Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147.
  - 2 (a) Kleiman, J. P.; Dubeck, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1544. (b) Cope, A. C.; Siekman, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3272.
  - 3 (a) Dehand, J.; Pfeffer, M. *Coord. Chem. Rev.* **1976**, *18*, 327. (b) Omae, I. *Chem. Rev.* **1979**, *79*, 287. (c) Bruce, M. I. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 73. (d) Constable, E. C. *Polyhedron* **1984**, *3*, 1037. (e) Newkome, G. R.; Puckert, W. E.; Gupta, V. K.; Kiefer, G. E. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 451. (f) Omae, I. *Coord. Chem. Rev.* **1988**, *83*, 137. (g) Dunina, V. V.; Zalevskaya, O. A.; Potapov, V. M. *Russ. Chem. Rev.* **1988**, *57*, 250. (h) Uson, R.; Fornies, J. *Adv. Organomet. Chem.* **1988**, *28*, 219. (i) Evans, D. W.; Baker, G. R.; Newkome, G. R. *Coord. Chem. Rev.* **1989**, *93*, 155. (j) Steenwinkel, P.; Gossage, R. A.; van Koten, G. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 759. (k) Malinakova, H. C. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2636.
  - 4 (a) Dupont, J. Pfeffer, M., Eds. *Palladacycles*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2008. (b) Rothwell, I. P. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 153. (c) Gómez, M.; Muller, G.; Rocamora, M. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *193-195*, 769. (d) Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527. (e) Albert, J.; Granell, J.; Muller, G. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2101. (f) Djukic, J.-P.; Sortais, J.-B.; Barloy, L.; Pfeffer, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 817.
  - 5 (a) Pfeffer, M. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 335. (b) Dupont, J.; Pfeffer, M.; Spencer, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1917. (c) Singleton, J. T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1837. (d) Bedford, R. B. *Chem. Commun.* **2003**, 1787. (e) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4055. (f) Normand, A. T.; Cavell, K. J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 2781. (g) Selander, N.; Szabo, K. J. *Dalton Trans.* **2009**, 6267. (h) Jensen, C. M. *Chem. Commun.* **1999**, 2443. (i) Goldman, A. S.; Roy, A. H.; Huang, Z.; Ahuja, R.; Schinski, W.; Brookhart, M. *Science* **2006**, *312*, 257.

intramolecular del enlace C–R, con el consiguiente cierre del metalaciclo. El papel del grupo donador en el proceso hace que en la gran mayoría de los casos participen heteroátomos (N, O, P, S, Se, As), aunque se conocen casos en los que la asistencia la realiza un átomo de carbono. La mayor parte de las reacciones de ciclometalación son reacciones de activación C–H, pero también se han descrito ejemplos de reacciones de activación de enlaces C–C, C–O y C–Si.



**Esquema I.1**

### **I.1.1. Principios generales**

Como se ha mencionado anteriormente, la ciclometalación transcurre en dos etapas: formación de un enlace entre el centro metálico y el (hetero)átomo E y activación intramolecular del enlace C–R. La primera etapa requiere la precoordinación inicial del metal, un proceso que altera su densidad electrónica y supone también la aparición de restricciones estéricas que inevitablemente afectan al proceso de activación del enlace C–R.

#### **I.1.1.a. Influencia del metal precursor**

Un requisito obvio del metal precursor para inducir la ciclometalación es proporcionar una vacante de coordinación para el (hetero)átomo E.<sup>6</sup> Para ello, se han utilizado diferentes clases de precursores:<sup>4</sup> (i) complejos diméricos o poliméricos que pueden transformarse en especies monoméricas en presencia del heteroátomo, por ejemplo,  $[\text{RuCl}_2(\text{cimeno})]_2$ ,  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_2]_\infty$ ,  $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ ,  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ ; (ii) precursores que

<sup>6</sup> Ryabov, A. D. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 403.

poseen ligandos lábiles como  $[\text{PdCl}_2(\text{NCMe})_2]$ ,  $[\text{PtCl}_2(\text{SEt}_2)_2]$ ,  $[\text{Os}(\text{PR}_3)_2\text{H}_5]$ , o  $[\text{Ir}(\text{PPh}_3)_2\text{H}_5]$ , considerando que estos dos últimos complejos tienen dos hidrógenos coordinados como dihidrógeno; (iii) complejos *-ate* como  $\text{K}_2\text{PdCl}_4$  o  $\text{K}_2\text{PtCl}_4$  donde uno de los ligandos aniónicos se puede desplazar fácilmente por un ligando neutro.

El segundo paso de la ciclometalación está facilitado por la presencia de ligandos básicos unidos al metal.<sup>4b</sup> En particular, los procesos de activación C–H están promovidos por metales unidos a alcóxidos, ligandos alquilo o a hidruros, debido a que la captura del protón conduce a la formación de un alcohol inerte, un alcano o una molécula de  $\text{H}_2$ , respectivamente. La formación de estos productos es la fuerza termodinámica para que el proceso de activación ocurra. Un ligando privilegiado para la ciclometalación es el anión acetato ( $\text{AcO}^-$ ) debido a que se puede coordinar al metal de varias formas y puede, por tanto, ayudar a generar vacantes provisionalmente en el metal.<sup>4a</sup> Además, su ácido conjugado es débil, por lo que no interfiere con el enlace M–C formado.

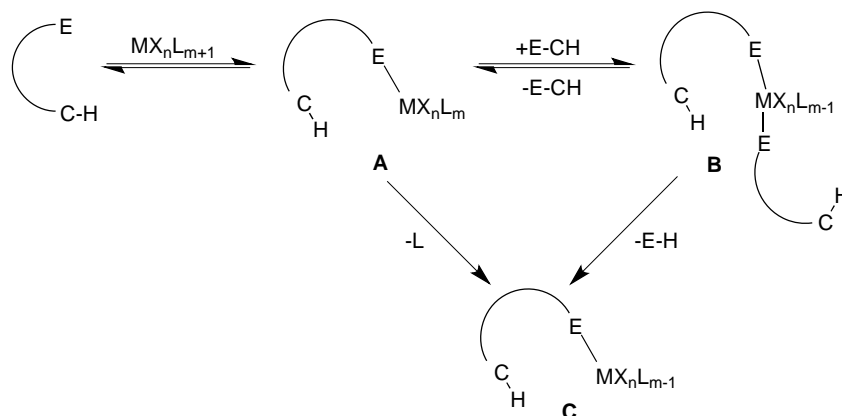
#### **1.1.1.b. Influencia del grupo donador E**

El efecto del grupo donador en las reacciones de ciclometalación se puede clasificar de acuerdo a su basicidad y su impedimento estérico. Generalmente, los grupos donadores encajan bien en los principios ácido-base/duro-blando descritos por Pearson.<sup>7</sup> Así, las ciclometalaciones con los metales de transición temprana son más eficaces cuando el átomo donador es duro, como en el caso de alcóxidos, arilóxidos o aminas. En el otro extremo de la escala, metales blandos como los metales del grupo del platino, favorecen la ciclometalación cuando están coordinados a fosfinas o sulfuros como bases de Lewis débiles.

---

<sup>7</sup> Pearson, R. G. *Chemical Hardness*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1997.

En el primer paso de la ciclometalación, la coordinación inicial del metal al grupo donador E, conduce al complejo **A** (Esquema I.2). Sobre esta especie se puede producir la coordinación de otra molécula de reactivo a través del grupo donador, para dar lugar a la formación de **B**.<sup>8</sup> La pérdida de un ligando (L ó X en **A**) o la descoordinación de una molécula de reactivo en **B**, conduce al complejo coordinativamente insaturado **C**. El complejo **C** es el intermedio clave para la activación del enlace C–H y su formación depende de la fortaleza del enlace M–E, gobernada a su vez por factores estéricos y electrónicos.



**Esquema I.2**

### **I.1.1.c. Influencia del enlace C–R**

La preferencia de los metales de transición para formar ciclos de cinco eslabones induce cierto grado de regioselectividad en las reacciones de ciclometalación.<sup>3c,9,10</sup> Cuando esto no es posible, la reacción puede dar lugar a la formación de ciclos de diferentes tamaños, desde anillos de tres eslabones a ocho eslabones, siendo más comunes los ciclos de cuatro y seis eslabones.<sup>11</sup>

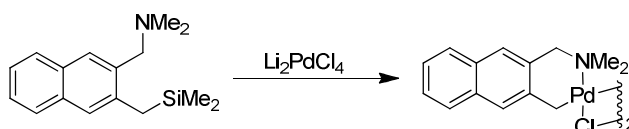
<sup>8</sup> (a) Ryabov, A. D.; Sakodinskaya, I. K.; Yatsimirsky, A. K. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1985**, 2629. (b) Alsters, P. L.; Engel, P. F.; Hogerheide, M. P.; Copijn, M.; Spek, A. L.; van Koten, G. *Organometallics* **1993**, *12*, 1831.

<sup>9</sup> Gill, D. F.; Mann, B. E.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1973**, 270.

<sup>10</sup> Albinati, A.; Affolter, S.; Pregosin, P. S. *Organometallics* **1990**, *9*, 379.

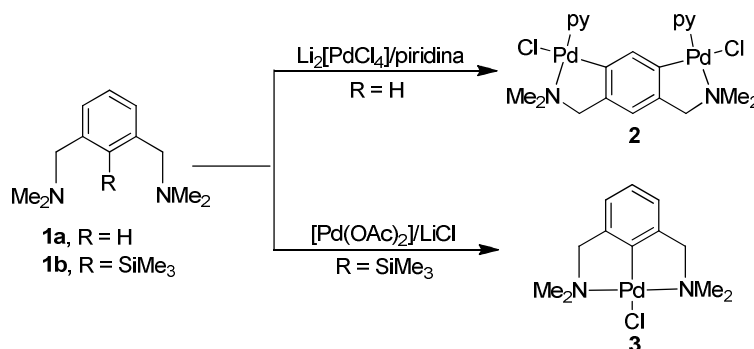
<sup>11</sup> (a) Mohr, F.; Priver, S. H.; Bhargava, S. K.; Bennett, M. A. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1851. (b) Jordan, R. F.; Guram, A. S. *Organometallics* **1990**, *9*, 2116. (c) Mata, J. A.; Chianese, A. R.;

Otra forma de dirigir la regioselectividad del proceso es la activación de una posición determinada. Así, los precursores de Pd(II) prefieren la activación del enlace C–Si a la activación C–H,<sup>12</sup> aunque dé lugar a la formación de un metalaciclo de seis eslabones (Esquema I.3).



**Esquema I.3**

Van Koten ha estudiado la selectividad para la ciclopaladación del ligando **1** (Esquema I.4). En ausencia de un grupo director (**1a**, R = H), la ciclación se produce en la posición menos impedida dando lugar al complejo **2**.<sup>13,14</sup> Sin embargo, la incorporación de grupo director (**1b**, R = SiMe<sub>3</sub>) conduce a la formación del complejo **3**.



**Esquema I.4**

La configuración electrónica del enlace que se va a activar (C–R en el Esquema I.1) juega un papel muy importante como se verá en el apartado I.1.2, pero la naturaleza del metal y de sus ligandos pueden dirigir la selectividad del proceso.<sup>15,16</sup> Así, cuando se

Miecznikowski, J. R.; Poyatos, M.; Peris, E.; Faller, J. W.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2004**, *23*, 1253.

<sup>12</sup> Valk, J.-M.; Boersma, J.; van Koten, G. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *483*, 213.

<sup>13</sup> Trofimenko, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1808.

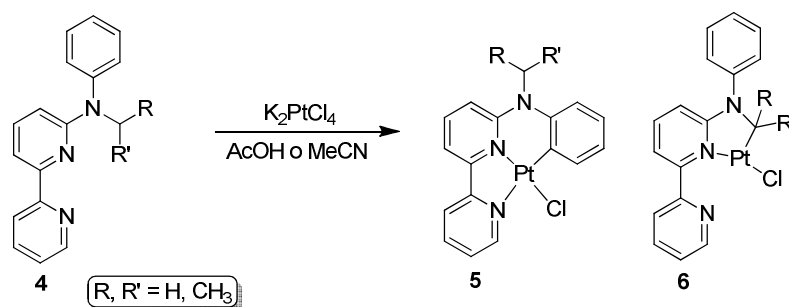
<sup>14</sup> Steenwinkel, P.; Gossage, R. A.; Maunula, T.; Grove, D. M.; van Koten, G. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 763.

<sup>15</sup> Mann, B. E.; Shaw, B. L.; Slade, R. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1971**, 2976.

<sup>16</sup> Cheney, A. J.; Mann, B. E.; Shaw, B. L.; Slade, R. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1971**, 3833.



hace reaccionar la bipyridina **4** con  $\text{K}_2\text{PtCl}_4$  en acetonitrilo como disolvente coordinante, tiene lugar la activación  $\text{Csp}^2\text{-H}$  para formar el producto **5**, mientras que si se utiliza como disolvente ácido acético se obtiene el producto de activación  $\text{Csp}^3\text{-H}$ , termodinámicamente más estable **6** (Esquema I.5).<sup>17</sup> El estudio de la influencia del disolvente se ha llevado a cabo también en reacciones con paladio<sup>18</sup> y rutenio.<sup>19</sup>



**Esquema I.5**

La labilidad del enlace a activar (C–R) se puede modular variando la naturaleza de los sustituyentes. Así, la acidez de los enlaces C–H alifáticos se puede aumentar incorporando sustituyentes electroattractores en la posición  $\alpha$ . Por otro lado, las reacciones de ciclometalación con enlaces  $\text{C}_{\text{arilo}}\text{-H}$ , se promueven incorporando sustituyentes electrodonadores en el anillo aromático.<sup>6,20</sup> El impedimento estérico en la esfera de coordinación del metal puede ser otro factor para favorecer la activación en el enlace C–R. Por ejemplo, se han observado numerosos procesos de activación C–H en grupos *terc*-butilo situados en las proximidades del centro metálico. En situaciones en las que el sustrato tiene una elevada preorganización, la activación C–H se beneficia del mínimo coste entrópico del proceso de ciclación.

<sup>17</sup> Garner, A.; Harris, C. F.; Vezzu, D. A. K.; Pike, R. D.; Huo, S. *Chem. Comm.* **2011**, 47, 1902.

<sup>18</sup> Vázquez-García, D.; Fernández, A.; López-Torres, M.; Rodríguez, A.; Gómez-Blanco, N.; Viader, C.; Vila, J.; Fernández, J. *Organometallics* **2010**, 29, 3303.

<sup>19</sup> Granell, J.; Martínez, M. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 11243.

<sup>20</sup> Parshall, G. W. *Acc. Chem. Res.* **1970**, 3, 139.

### I.1.2. Mecanismos de la ciclometalación

Los tres mecanismos diferenciados para la activación de un enlace C–H en una reacción de ciclometalación son: activación electrófila, adición oxidante y metátesis de enlace  $\sigma$ .<sup>6,17,21,22</sup> La configuración electrónica del metal junto con la naturaleza del enlace C–H, en particular la hibridación del átomo de carbono, determina qué mecanismo puede ser el más probable. Pequeños cambios en el grupo donador E pueden influir de forma decisiva en el proceso.

#### I.1.2.a. Activación C–H electrófila

Este mecanismo es frecuente en reacciones que utilizan metales de transición pobres en electrones. Un ejemplo clásico son las activaciones de enlace C<sub>arilo</sub>–H empleando Pd(II) y, en menor extensión, Pt(II). La reacción se acelera con sustituyentes donadores de electrones en el anillo aromático, por lo que el mecanismo se asemeja al de la sustitución electrófila aromática en compuestos orgánicos (Esquema I.6).

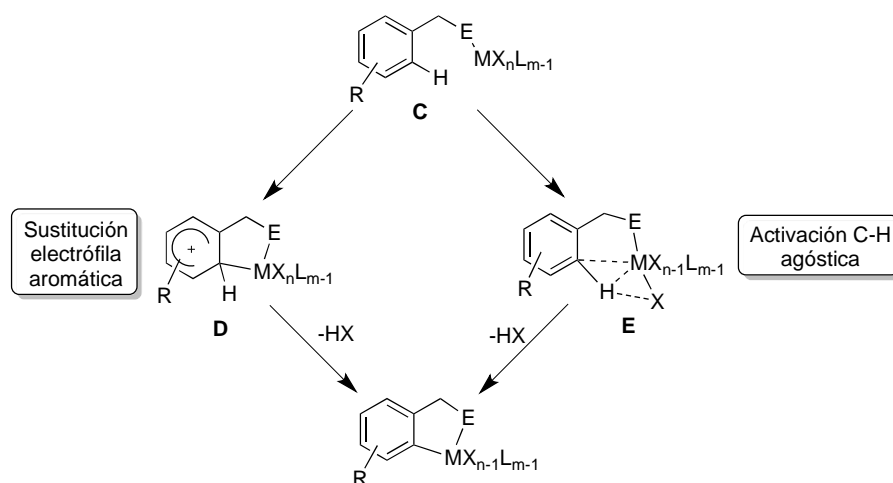
En el mecanismo de activación electrófila, los aniones acetato y carbonato desempeñan un papel relevante. Ambos aniones pueden actuar como ligandos del metal, aceptores del enlace de hidrógeno y como bases capaces de acelerar el proceso de activación del enlace C<sub>arilo</sub>–H en el complejo  $\sigma$  intermedio propuesto en el proceso (**D** en el Esquema I.6). Este modelo se ha refinado recientemente mediante estudios teóricos que predicen interacciones agósticas en la etapa inicial del proceso de activación del enlace.<sup>23</sup> El intermedio propuesto en este caso (**E**) muestra una interacción metal-hidrógeno y una estabilización débil metal–carbono.<sup>24</sup>

<sup>21</sup> Canty, A. J.; van Koten, G. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 406.

<sup>22</sup> Vicente, J.; Saura-Llamas, I. *Comments Inorg. Chem.* **2007**, 28, 39.

<sup>23</sup> Davies, D. L.; Donald, S. M. A.; Macgregor, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13754.

<sup>24</sup> Omae, I. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 1128.

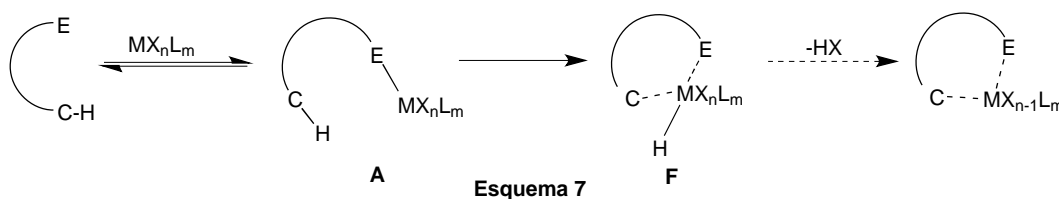
**Esquema I.6**

Para diferenciar entre los dos intermediarios se pueden emplear parámetros geométricos. Así, en el complejo agóstico **E** el enlace  $M \cdots H$  es corto, mientras que el enlace  $C-H$  se alarga debido a la formación del enlace de hidrógeno. Por otro lado, en el complejo **D** el enlace  $M \cdots H$  se espera que sea largo y que el ángulo  $M-C-H$  sea amplio. Además, las cargas atómicas calculadas muestran que en el intermediario agóstico sólo hay interacciones en el enlace  $C-H$ , mientras que en el intermediario **D** hay una carga parcial positiva distribuida por todos los carbonos conjugados. Debido a la dificultad para obtener datos estructurales en los intermediarios relevantes, el método más eficaz para diferenciarlos es la correlación entre la velocidad de ciclometalación con la capacidad electrodonadora de los sustituyentes en el anillo aromático.<sup>20e</sup> Así, una elevada correlación en la gráfica de Hammett sugiere un proceso dirigido por el intermediario **D**, mientras que una correlación débil indica que la ciclometalación ocurre a través del intermediario **E**. Por último, los efectos isotópicos no permiten diferenciar claramente entre ambos caminos de reacción al ser escasamente significativos.

### I.1.2.b. Adición Oxidante

El mecanismo de ciclometalación mediante adición oxidante de un enlace C–H (C–R) es el más probable en el caso de activaciones de enlace  $C_{\text{alquilo}}\text{--H}$  con metales ricos en electrones, generalmente Ir(I), Rh(I) y Os(II).

Al contrario de lo que ocurre en las interacciones agósticas, la adición oxidante requiere la población directa del orbital  $\sigma^*$  antienlazante del enlace C–H, transfiriéndose dos electrones desde el metal hacia el ligando. Como se indica en el Esquema I.7, tras la adición oxidante, el intermedio **F** formado evoluciona bien de forma espontánea o mediante eliminación reductora de HX ó RX inducida por una base. La facilidad con la que se produce la eliminación reductora depende de la rigidez del ligando, la estabilidad del metal en alto estado de oxidación y las condiciones de la reacción.



**Esquema I.7**

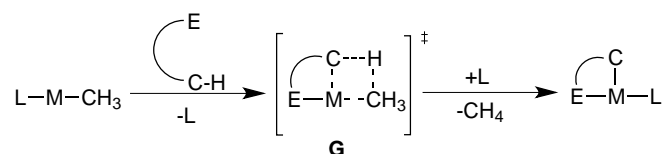
La principal diferencia entre la adición oxidante y la activación electrófila reside en el papel que juega el enlace C–H en el proceso. Si la activación electrófila era claramente sensible a los sustituyentes donadores de electrones y se caracterizaba por sus efectos isotópicos cinéticos poco significativos, la adición oxidante en un enlace  $C_{\text{arilo}}\text{--H}$  se acelera notablemente con sustituyentes electroattractores y da lugar a efectos isotópicos cinéticos notables. La Tabla I.1 recoge un resumen de los aspectos más significativos de ambos mecanismos.

**Tabla I.1.** Diferencias entre la adición oxidante y la activación electrófila.

Activación Electrófila	Adición Oxidante
Predominan interacciones electrodonadoras.	Predominan interacciones aceptoras.
Las velocidades de activación en C <sub>arilo</sub> -H están correlacionadas con la capacidad electrodonadora de los sustituyentes.	Las velocidades de activación en C <sub>arilo</sub> -H no se correlacionan con la capacidad electrodonadora de los sustituyentes.
Efectos isotópicos cinéticos poco significativos.	Elevados efectos isotópicos cinéticos.

**I.1.2.c. Metátesis de enlace  $\sigma$** 

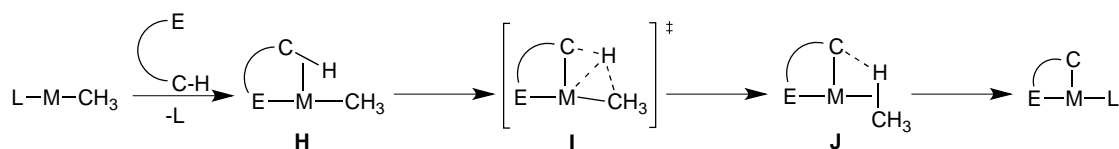
Este mecanismo requiere metales pobres en electrones como son los metales de transición temprana de alta valencia. En el Esquema I.8 se muestra el proceso general para un metal precursor que posee un ligando CH<sub>3</sub>, a través de un estado de transición de cuatro eslabones **G**.

**Esquema I.8**

La metátesis de enlace  $\sigma$  se ha propuesto también para metales de transición tardíos, aunque en una versión modificada.<sup>25,26</sup> Debido a la elevada densidad electrónica de este tipo de metales, el metal estabiliza el complejo  $\sigma$  (**I**, Esquema I.9). El proceso se ha denominado metátesis  $\sigma$  asistida por el complejo ( $\sigma$ -CAM) y se postula que ocurre en ciclometalaciones donde están involucrados hidruros de renio, rutenio y osmio como precursores.

<sup>25</sup> Perutz, R. N.; Sabo-Etienne, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 2578.

<sup>26</sup> Liu, Z. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 2280.



Esquema I.9

### I.1.3. Ciclometalaciones empleando metales de transición tardíos

Se conocen reacciones de ciclometalación mediadas prácticamente por todos los metales de transición, desde los grupos 3-5 (los menos reactivos en este tipo de procesos) a los metales del grupo del platino, posiblemente los más empleados. Esta introducción no pretende resumir la enorme cantidad de información que existe sobre estos procesos, un tema que, por otra parte, se ha recogido en revisiones, capítulos de libros y monografías.<sup>1</sup> Los apartados siguientes resumen los aspectos más significativos de las reacciones de ciclometalación empleando los metales de transición que más se han utilizado en este trabajo: iridio, rodio y osmio.

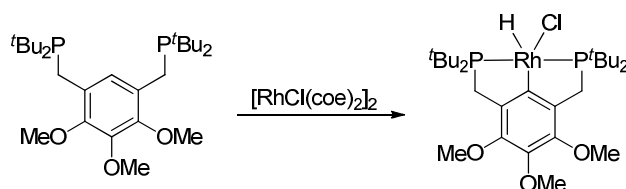
#### I.1.3.a. Ciclometalaciones con iridio y rodio

Las reacciones de ciclometalación con rodio se conocen desde finales de la década de 1960<sup>27</sup> y desde entonces los complejos de Rh(I) y, aún más, sus análogos de Ir(I),<sup>28</sup> se han empleado como sistemas modelo para la investigación de los mecanismos de activación C-H mediante adición oxidante.<sup>29</sup> Los precursores típicos de M(I) (M = Ir, Rh) suelen ser dímeros como [MX(olefina)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> y [MX(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> y sus análogos monoméricos MXL(olefina)<sub>2</sub> y MXL(CO)<sub>2</sub>, en los que X puede ser un anión (Cl, Br o alcóxidos) y L es un donador neutro como una fosfina o un anillo de piridina (Esquema I.10).

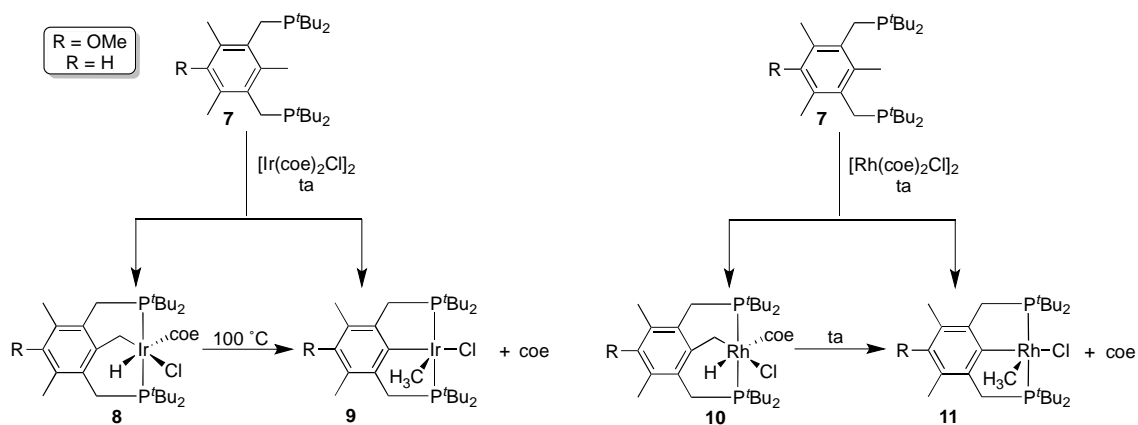
<sup>27</sup> Keim, W. J. *Organomet. Chem.* **1968**, *14*, 179.

<sup>28</sup> Vaska, L. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 335.

<sup>29</sup> (a) Rybtchinski, B.; Cohen, R.; Ben-David, Y.; Martin, J. M. L.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11041. (b) Lewis, J. C.; Wu, J.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Organometallics* **2005**, *24*, 5737. (c) Vigalok, A.; Uzan, O.; Shimon, L. J. W.; Ben-David, Y.; Martin, J. M. L.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12539.

**Esquema I.10**

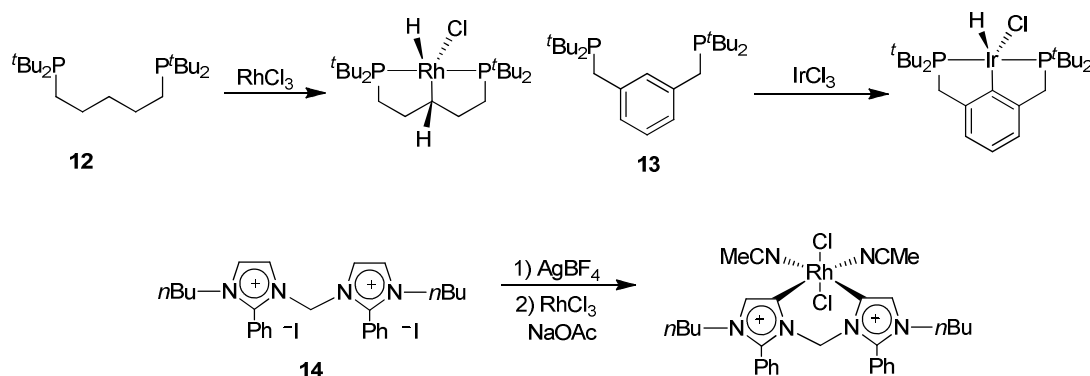
A pesar de sus semejanzas,<sup>30</sup> las diferencias entre la reactividad intrínseca de ambos metales (diferentes radios atómicos y, en consecuencia, diferente densidad de carga), hacen que las ciclometalaciones con iridio y rodio requieran, en ocasiones, distintas condiciones de reacción. Un ejemplo lo tenemos en la ciclación del ligando P,C,P-tridentado **7**, que a temperatura ambiente con  $[\text{IrCl}(\text{coe})_2]_2$  conduce mayoritariamente a la formación del complejo **8** procedente de la activación C–H, mientras que el complejo **9**, procedente de la activación C–C, se forma en menor cantidad (Esquema I.11). Sólo cuando se calienta a 100°C, **8** se transforma en el complejo **9** termodinámicamente favorecido. En el caso de la reacción con  $[\text{RhCl}(\text{coe})_2]_2$ , el complejo **10**, inicialmente formado, se convierte en el C–C activado **11** a temperatura ambiente después de varias horas. La baja reactividad del complejo de iridio **8** es compatible con la elevada estabilidad de las especies Ir–H comparadas con sus análogas de rodio.<sup>31</sup>

**Esquema I.11**

<sup>30</sup> Scott, N. M.; Dorta, R.; Stevens, E. D.; Correa, A.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3516.

<sup>31</sup> Rybtchinski, B.; Vigalok, A.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12406.

Los complejos de rodio y de iridio de alta valencia también han demostrado su eficacia en este tipo de procesos. Así, por ejemplo, se conocen reacciones de activación de enlaces C–H en las bisfosfinas **12**<sup>32</sup> y **13**<sup>33</sup> o en sales de bisimidazolio **14**<sup>34</sup> empleando  $\text{RhCl}_3$  o  $\text{IrCl}_3$  (Esquema I.12).



Esquema I.12

El  $\text{IrCl}_3$  es el precursor más empleado en la preparación de los *N,C*-iridaciclos triciclometalados **15**. Estos compuestos presentan interesantes propiedades fotoluminiscentes y, para favorecer la formación del isómero *fac*-**15b** (el más eficiente) frente al *mer*-**15a**, es necesario realizar la tercera ciclometalación a altas temperaturas (>200 °C) (Esquema I.13).<sup>35</sup> El complejo  $\text{IrCl}_3$  se ha utilizado también para la síntesis y estudio de las propiedades fotoluminiscentes de complejos bimetalicos mixtos Pt(II)-Ir(III) empleando como ligando la 4,6-di-(4-*terc*-butilfenil)pirimidina.<sup>36</sup>

<sup>32</sup> Crocker, C.; Errington, R. J.; Markham, R.; Moulton, C. J.; Odell, K. J.; Shaw, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4373.

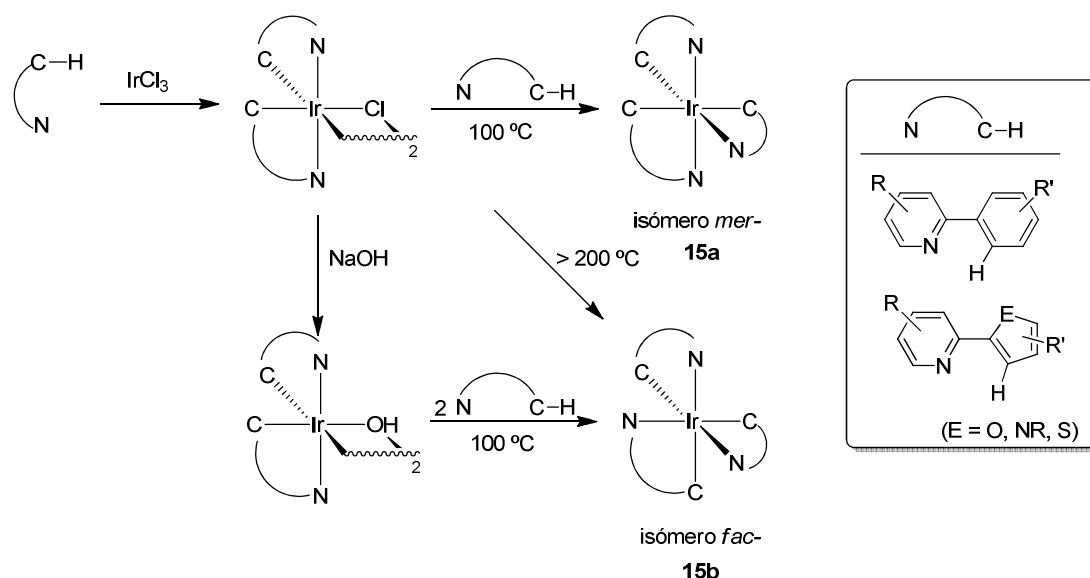
<sup>33</sup> (a) Moulton, C. J.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1976**, 1020. (b) Crocker, C.; Empsall, H. D.; Errington, J.; Hyde, E. M.; McDonald, W. S.; Markham, R.; Norton, M. C.; Shaw, B. L.; Weeks, B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1982**, 1217.

<sup>34</sup> Yang, L.; Krüger, A.; Neels, A.; Albrecht, M. *Organometallics* **2008**, 27, 3161.

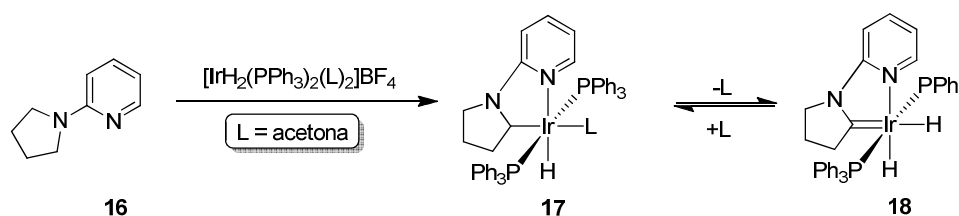
<sup>35</sup> (a) Nonoyama, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, 47, 767. (b) Tamayo, A. B.; Alleyne, B. D.; Djurovich, P. I.; Lamansky, S.; Tsyba, I.; Ho, N. N.; Bau, R.; Thompson, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7377.

<sup>36</sup> Kozhevnikov, V.; Durrant, M.; Williams, J. *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 7598.



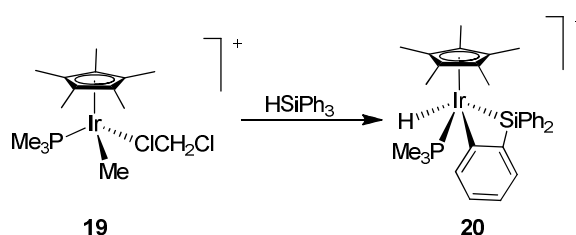
**Esquema I.13**

La mayor afinidad del iridio frente al rodio para estabilizar hidruros permite ampliar el abanico de precursores de alta valencia en la formación de iridametalaciclos. Entre estos precursores cabe destacar los polihidruros  $[\text{IrH}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{acetona})_2]^+$  o  $[\text{IrH}_5(\text{PPh}_3)_2]$ , que eliminan  $\text{H}_2$  después de la activación C–H, lo que proporciona una fuerza directora termodinámica para la ciclometalación. La reacción entre el hidruro  $[\text{IrH}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{acetona})_2]\text{BF}_4$  y la 2-pirrolidinipiridina **16** conduce a la activación  $\text{Csp}^3\text{--H}$  a temperatura ambiente formando el complejo **17**. La estabilidad de este complejo depende del disolvente de la reacción. En disolventes no coordinantes se produce la eliminación de hidrógeno para dar el iridacarbeno **18** (Esquema I.14).<sup>37</sup>

**Esquema I.14**

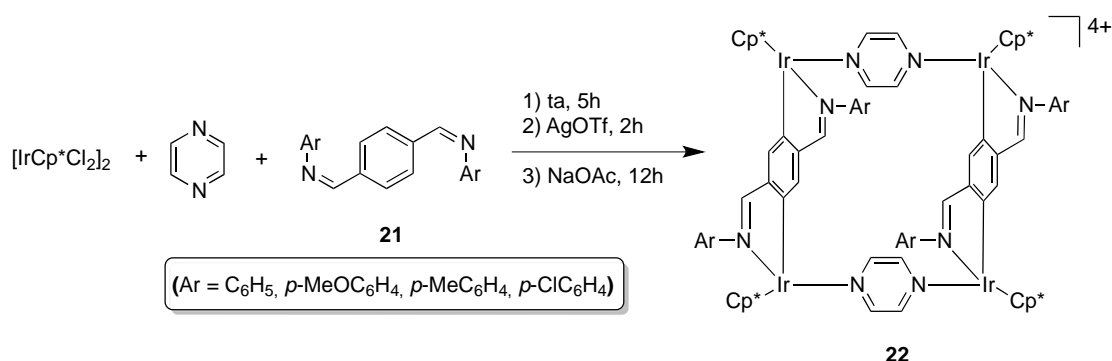
<sup>37</sup> Clot, E.; Chen, J.; Lee, D.-H.; Sung, S. Y.; Appelhans, L. N.; Faller, J. W.; Crabtree, R. H.; Eisenstein, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8795.

Los complejos de iridio que poseen un ligando Cp\* (Cp\* = pentametilciclopentadienilo) constituyen otra clase muy útil de precursores para la cicloiridiación. Este tipo de complejos han sido frecuentemente empleados en el presente trabajo. Por ejemplo, el complejo  $[\text{Ir}(\text{Cp}^*)\text{H}_2(\text{PMe}_3)]$  elimina fotoquímica o térmicamente  $\text{H}_2$ , dando lugar a una especie insaturada de iridio (I) capaz de activar alcanos no funcionalizados.<sup>38</sup> Es interesante también el proceso de activación del  $\text{HSiPh}_3$  con el complejo **19** que conduce a una especie metalada de Ir(V) **20** (Esquema I.15).<sup>39</sup>



Esquema I.15

La combinación activación C–H/coordinación del metal se ha empleado en la síntesis de macrociclos. Así, la reacción de la pirazina,  $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$  y las correspondientes tereftal-bisiminas *N,N'*-disustituidas **21** en presencia de AgOTf conduce a la formación de una serie de macrociclos coordinados a iridio **22** capaces de formar complejos con distintos donadores  $\pi$  (Esquema I.16).<sup>40</sup>



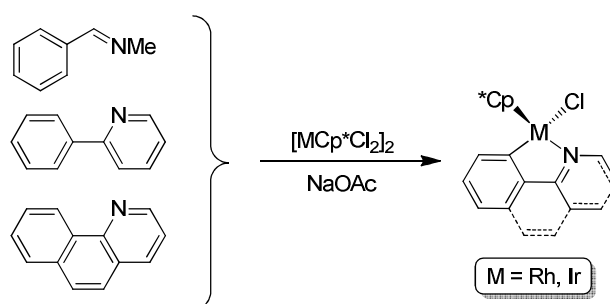
Esquema I.16

<sup>38</sup> Janowicz, A. H.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3929.

<sup>39</sup> Klei, S. R.; Tilley, T. D.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1816.

<sup>40</sup> (a) Han, Y.; Lin, Y.; Hor, T.; Jin, G. *Organometallics* **2012**, *31*, 995. (b) Han, Y.; Li, H.; Weng, L.; Jin, G. *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 3556.

En los últimos años las ciclometalaciones empleando los complejos diméricos  $[\text{M Cp}^*\text{Cl}_2]_2$  ( $\text{M} = \text{Ir}, \text{Rh}$ ) han recibido una especial atención ya que permiten llevar a cabo la activación de enlaces  $\text{Csp}^2\text{-H}$  y  $\text{Csp}^3\text{-H}$  en condiciones suaves.<sup>41</sup> La naturaleza electrófila del metal y el hecho de que el acceso a especies de  $\text{Rh(V)}$  e  $\text{Ir(V)}$  sea energéticamente muy costoso, hacen que en este tipo de procesos la activación  $\text{C-H}$  a través de un mecanismo adición oxidante-eliminación reductora sea poco probable. Es mucho más razonable proponer mecanismos en los que la etapa de activación del enlace  $\text{C-H}$  sea un proceso electrófilo. El hecho de que las reacciones con  $[\text{MCp}^*\text{Cl}_2]_2$  se lleven a cabo en presencia de  $\text{NaOAc}$  apoya esta hipótesis. La combinación  $[\text{MCp}^*\text{Cl}_2]_2/\text{NaOAc}$  se ha empleado en la activación *N*-dirigida de enlaces  $\text{C-H}$  en fenilpiridinas, bencilaminas, benciliminas y feniloxazolininas entre otros (Esquema I.17).<sup>42</sup>



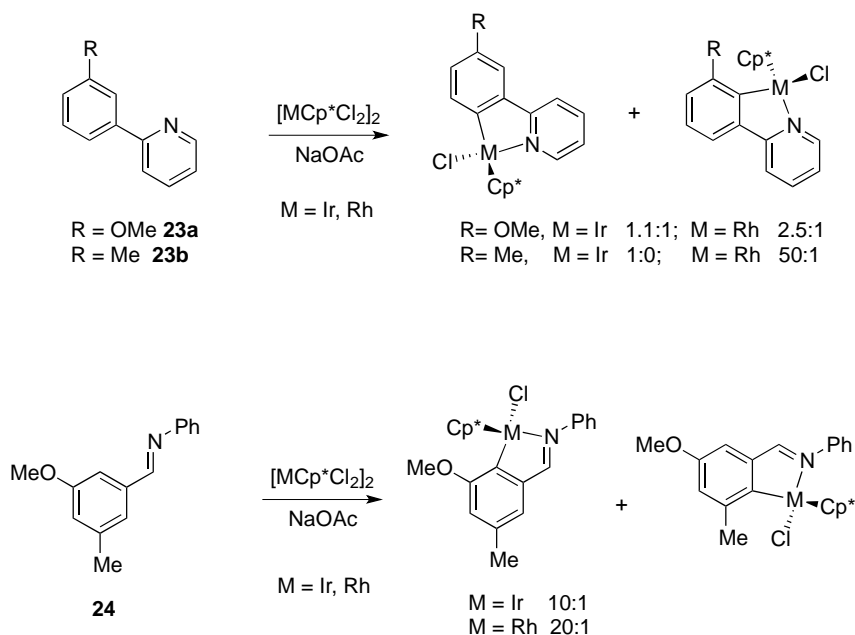
**Esquema I.17**

La regioselectividad de esta ciclometalación ha sido estudiada para las 2-fenilpiridinas **23a,b** y la fenilimina **24**, para sustituidas, observando que la reacción es sensible a efectos estéricos y que se produce de manera regioselectiva (esquema I.18).<sup>43</sup>

<sup>41</sup> Boutadla, Y.; Davies, D. L.; Jones R. C.; Singh, K. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3438.

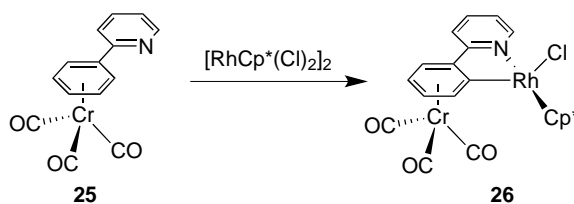
<sup>42</sup> (a) Li, L.; Brennessel, W. W.; Jones, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12414. (b) Davies, D. L.; Al-Duaij, O.; Fawcett, J.; Giardiello, M.; Hilton, S. T.; Russell, D. R. *Dalton Trans.* **2003**, 4132. (c) Bauer, W.; Prem, M.; Polborn, K.; Sünkel, K.; Steglich, W.; Beck, W. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 485. (d) Wik, B. J.; Romming, C.; Tilset, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *189*, 23.

<sup>43</sup> Li, L.; Brennessel, W. W.; Jones, W. D. *Organometallics* **2009**, *28*, 3492.



Esquema I.18

Un caso especial lo constituye la ciclometalación del areno cromotricarbonilo **25**.<sup>44</sup> A pesar de tratarse de un anillo aromático fuertemente desactivado, el rodaciclo **26** se obtiene a temperatura ambiente. La reacción es diastereoselectiva y conduce exclusivamente al producto en el que el ligando Cl y el grupo  $Cr(CO)_3$  se encuentran en disposición *anti* (Esquema I.19).



Esquema I.19

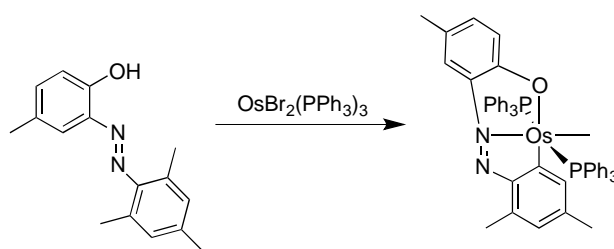
### I.1.3.b. Ciclometalaciones con osmio

Comparadas con otros metales de su grupo, las ciclometalaciones con osmio han recibido mucha menor atención. La mayoría de las reacciones descritas en la bibliografía siguen un mecanismo de adición oxidante. El complejo  $Os_3(CO)_{12}$  se ha

<sup>44</sup> Scheeren, C.; Maasarani, F.; Hijazi, A.; Djukic, J.-P.; Pfeffer, M.; Zaric, S. D.; Le Goff, X.-F.; Ricard, L. *Organometallics* **2007**, 26, 3336.

utilizado con frecuencia para las ciclometalaciones en arenos activados con sustituyentes electrodonadores.<sup>45</sup> Otros complejos de Os(II) también proporcionan acceso a especies de Os(0), como por ejemplo  $\text{OsMe}_2(\text{Cp}^*)(\text{DMSO})$ ,<sup>46</sup>  $\text{OsHCl}(\text{Cp})(\text{P}^i\text{Pr}_3)(\text{SiPh}_3)$ <sup>47</sup> y  $\text{OsX}(\text{Cp})(\text{PR}_3)$  ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{OTf}$ ).<sup>48</sup>

Los complejos de Os(II) de fórmula general  $\text{OsX}_2\text{Ln}$  ( $n = 3, 4$ ) se han empleado para la activación de enlaces  $\text{Csp}^2\text{-H}$  tanto vinílicos<sup>49</sup> como arílicos<sup>50</sup> e, incluso, enlaces  $\text{Csp}^2\text{-Csp}^3$  (Esquema I.20).<sup>51</sup>



**Esquema I.20**

Este tipo de complejos son los más utilizados para llevar a cabo la ciclometalación de ligandos N,C,N-tridentados, como el compuesto **27**, para formar el complejo catiónico **28**. La misma estrategia se ha seguido para la preparación de los complejos homometálicos de valencia mixta **29**.<sup>52</sup> Los correspondientes complejos heteronucleares **30** preparados mediante la ciclometalación secuencial con rutenio y osmio<sup>53</sup> son

<sup>45</sup> (a) Colbran, S. B.; Irele, P. T.; Johnson, B. F. G.; Lahoz, F. J.; Lewis, J.; Raithby, P. R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1989**, 2023. (b) Poola, B.; Carrano, C. J.; Richmond, M. G. *Organometallics* **2008**, *27*, 3018. (c) Raha, A. K.; Ghosh, S.; Karim, M. M.; Tocher, D. A.; Begum, N.; Sharmin, A.; Rosenberg, E.; Kabir, S. E. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 3613. (d) Cabeza, J. A.; del Rio, I.; Riera, V.; Suarez, M. *Organometallics* **2004**, *23*, 1107. (e) Hwang, K.-W.; Chen, J.-L.; Chi, Y.; Lin, C.-W.; Cheng, Y.-M.; Lee, G.-H.; Chou, P.-T.; Lin, S.-Y.; Shu, C.-F. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 3307.

<sup>46</sup> Kisenyi, J. M.; Sunley, G. J.; Cabeza, J. A.; Smith, A. J.; Adams, H.; Salt, N. J.; Maitlis, P. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1987**, 2459.

<sup>47</sup> Baya, M.; Crochet, P.; Esteruelas, M. A.; Oñate, E. *Organometallics* **2001**, *20*, 240.

<sup>48</sup> Esteruelas, M. A.; López, A. M.; Oñate, E.; Royo, E. *Organometallics* **2005**, *24*, 5780.

<sup>49</sup> Zhang, L.; Dang, L.; Wen, T. B.; Sung, H. H.-Y.; Williams, I. D.; Lin, Z.; Jia, G. *Organometallics* **2007**, *26*, 2849.

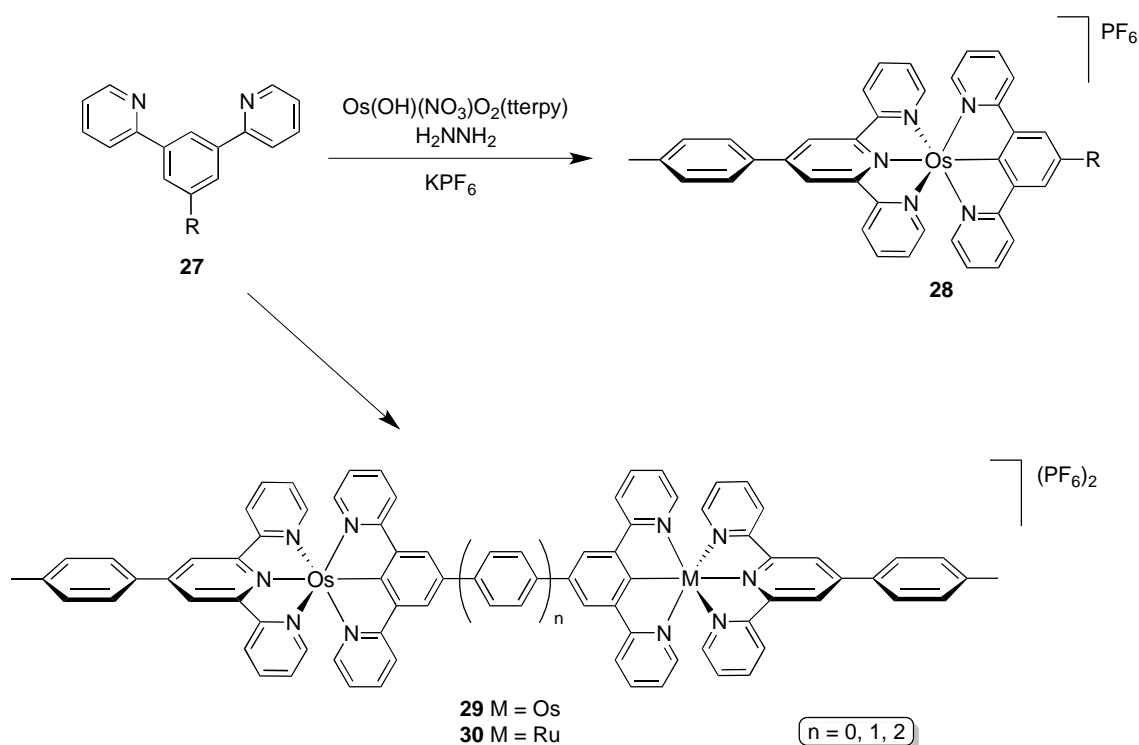
<sup>50</sup> Buil, M. L.; Esteruelas, M. A.; Garcés, K.; Oliván, M.; Oñate, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10998.

<sup>51</sup> Acharyya, R.; Peng, S.-M.; Lee, G.-H.; Bhattacharya, S. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 7378.

<sup>52</sup> Beley, M.; Collin, J.-P.; Sauvage, J.-P. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 4539.

<sup>53</sup> Beley, M.; Chodorowski, S.; Collin, J.-P.; Sauvage, J.-P.; Flamigni, L.; Barigelletti, F. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 2543.

luminiscentes y se emplean para el estudio de procesos de transferencia de energía (Esquema I.21).<sup>54</sup>



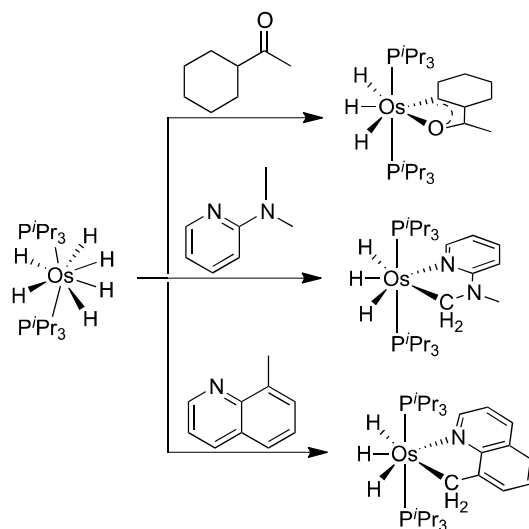
**Esquema I.21**

Finalmente, Esteruelas ha estudiado el empleo de  $\text{OsH}_6(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  en la activación de enlaces C–H. Estudios experimentales y cálculos DFT sugieren que la ciclometalación se inicia por la pérdida de dos moléculas de hidrógeno, inducida por la coordinación del heteroátomo. Así, el complejo de osmio (II) coordinativamente insaturado puede dar la adición oxidativa del enlace C–H. Este complejo precursor de osmio es muy versátil para un amplio rango de procesos de activaciones de enlace, como las activaciones  $\text{C}_{\text{alquilo}}\text{--H}$  asistida por átomos de oxígeno y nitrógeno. Así, en el caso de la metilciclohexilcetona se produce la activación tanto del grupo  $\text{CH}_2$  en posición  $\beta$  como del C–H en posición  $\alpha$  respecto al grupo carbonilo.<sup>55</sup> Además, se ha observado la

<sup>54</sup> Barigelletti, F.; Flamigni, L.; Guardigli, M.; Juris, A.; Beley, M.; Chodorowski-Kimmes, S.; Collin, J.-P.; Sauvage, J.-P. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 136.

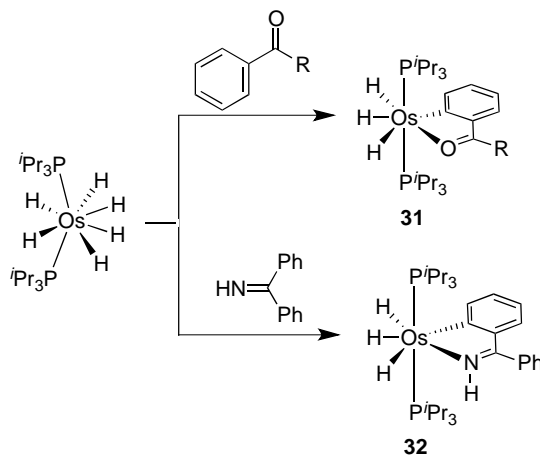
<sup>55</sup> Barrio, P.; Castarlenas, R.; Esteruelas, M. A.; Oñate, E. *Organometallics* **2001**, 20, 2635.

activación de un enlace  $\text{Csp}^3\text{-H}$  del grupo metilo tanto de la 2-dimetilaminopiridina como de la 8-metilquinolina (Esquema I.22).<sup>56</sup>



**Esquema I.22**

Del mismo modo, el complejo  $\text{OsH}_6(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  activa enlaces  $\text{C}_{\text{arilo}}\text{-H}$  de cetonas aromáticas<sup>57</sup> y de iminas aromáticas,<sup>58</sup> dando lugar a los correspondientes complejos trihidruro **31** y **32** (Esquema I.23).



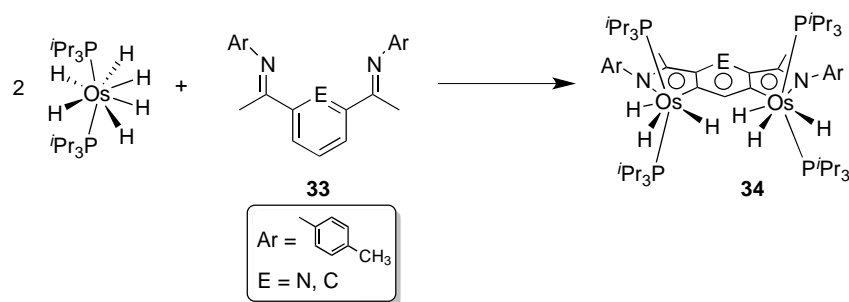
**Esquema I.23**

<sup>56</sup> Baya, M.; Eguillor, B.; Esteruelas, M. A.; Lledós, A.; Olivan, M.; Oñate, E. *Organometallics* **2007**, *26*, 5140.

<sup>57</sup> Barrio, P.; Castarlenas, R.; Esteruelas, M. A.; Lledós, A.; Maseras, F.; Oñate, E.; Tomas, J. *Organometallics* **2001**, *20*, 442.

<sup>58</sup> Barea, G.; Esteruelas, M. A.; Lledós, A.; López, A. M.; Oñate, E.; Tolosa, J. I. *Organometallics* **1998**, *17*, 4065.

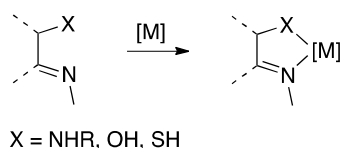
Por otro lado, se ha estudiado la capacidad del complejo hexahidruro para formar osmapoliciclos. Así, en la reacción con el ligando **33** da lugar al complejo tricíclico aromático **34** como resultado de la activación de los dos enlaces C–H en *meta* del anillo de piridina (Esquema I.24).<sup>59</sup>



**Esquema I.24**

## I.2. Los procesos de ciclometalación: Activación de enlaces X–H

Además de la activación de enlaces C–R ya estudiados, la obtención de metalaciclos puede llevarse a cabo por activación de enlaces X–H, donde X puede ser un heteroátomo como oxígeno, azufre o nitrógeno (Esquema I.25).



**Esquema I.25**

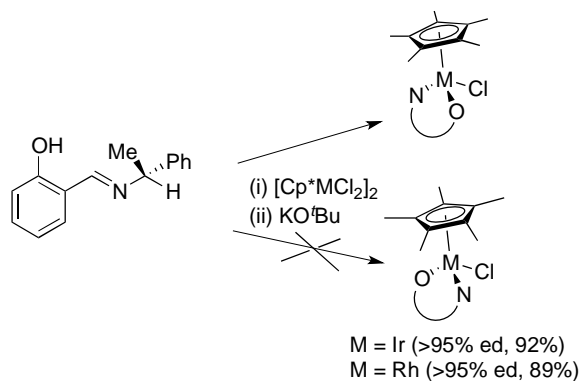
Se conocen ejemplos donde la activación X–H está favorecida frente a la C–H, al menos para complejos de metales en bajo estado de oxidación.<sup>60</sup> Sin embargo, Sames ha descrito la arilación de pirroles catalizada por complejos de Rh(III) estando favorecida

<sup>59</sup> Esteruelas, M. A.; Masamunt, A. B.; Oliván, M.; Oñate, E.; Valencia, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11612.

<sup>60</sup> (a) Ladipo, F. T.; Merola, J. S. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 4172. (b) Jones, W. D.; Dong, L.; Myers, A. W. *Organometallics* **1995**, *14*, 855. (c) Morikita, T.; Hirano, M.; Sasaki, A.; Komiya, S. *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *291*, 341. (d) López, C.; Baron, G.; Arévalo, A.; Muñoz-Hernández, M. A.; García, J. J. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *664*, 170. (e) Hirano, M.; Onuki, K.; Kimura, Y.; Komiya, S. *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *352*, 160.

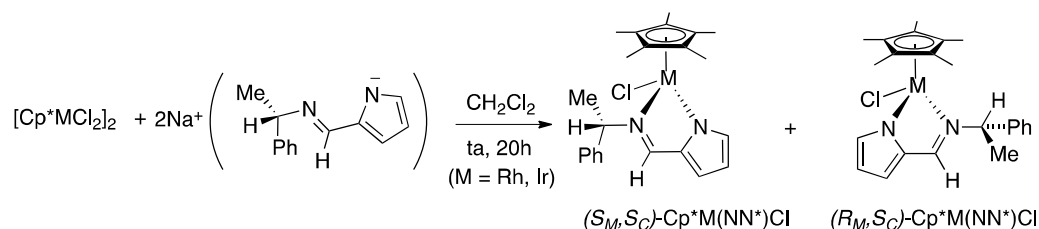


en este caso la activación C–H frente a la N–H.<sup>61</sup> Se han descrito numerosos ejemplos de activación X–H, *N*-dirigida. Así, en 1997 Parr<sup>62</sup> obtiene, de manera completamente diastereoselectiva, complejos de saliciliminas con rodio e iridio (Esquema I.26).



**Esquema I.26**

Posteriormente Brunner,<sup>63</sup> además de revisar la diastereoselección del proceso anterior, describe la reacción entre complejos de iridio y rodio con la sal sódica de ligandos de tipo imina derivados del 2-pirrolcarbaldehído (Esquema I.27).



**Esquema I.27**

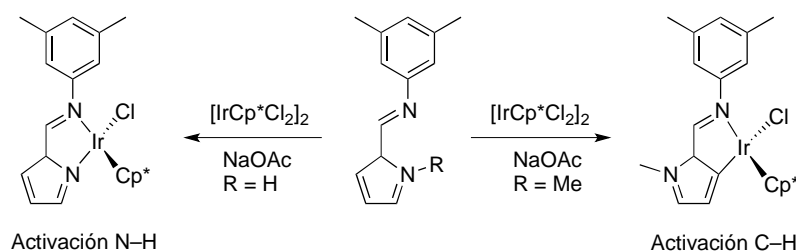
En estos sustratos existe la posibilidad de activar tanto el enlace N–H como un enlace C–H del anillo de pirrol. La formación de los metalaciclos derivados de la activación selectiva del enlace N–H fue corroborada tanto experimentalmente como mediante

<sup>61</sup> Wang, X.; Lane, B. S.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4996.

<sup>62</sup> Loza M. L.; Parr, J.; Slawin, A. M. Z. *Polyhedron* **1997**, *16*, 2321.

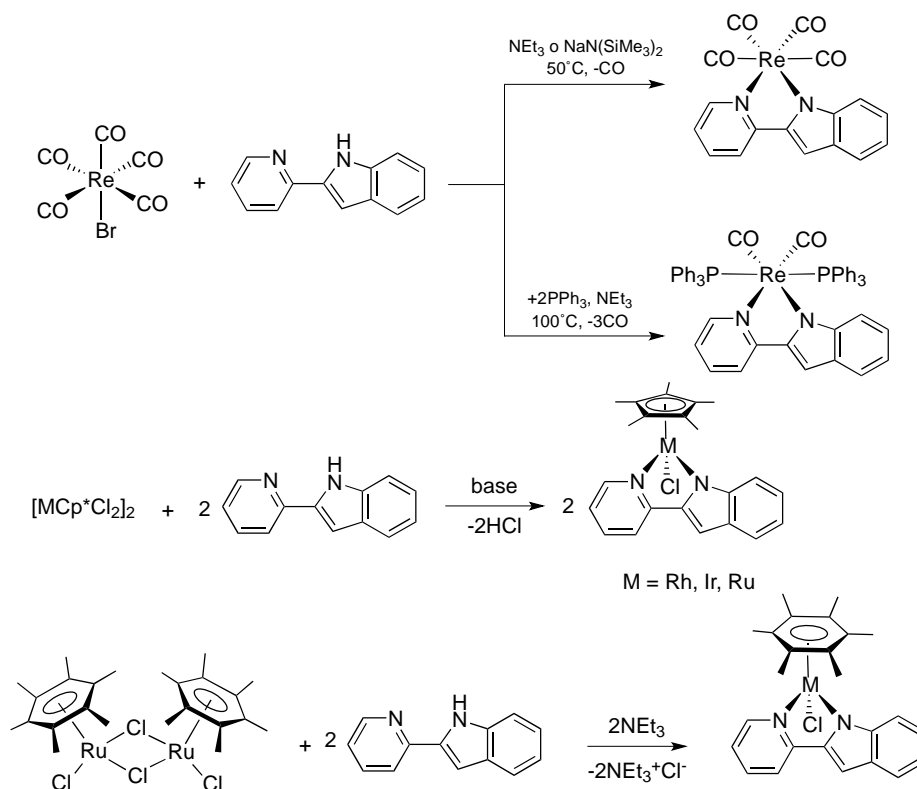
<sup>63</sup> Brunner, H.; Köllnberger, A.; Burgemeister, T.; Zabel, M. *Polyhedron* **2000**, *19*, 1519.

cálculos teóricos por Macgregor.<sup>64</sup> Sólo cuando el ligando de partida posee un grupo alquilo en el nitrógeno, se consigue activar el enlace C–H del pirrol (Esquema I.28).



**Esquema I.28**

De la misma forma, Lorenz utiliza 2-(2-piridil)indoles como ligandos y demuestra la posibilidad de obtener metalaciclos de Ir, Rh, Ru y Re (Esquema I.29).<sup>65</sup>



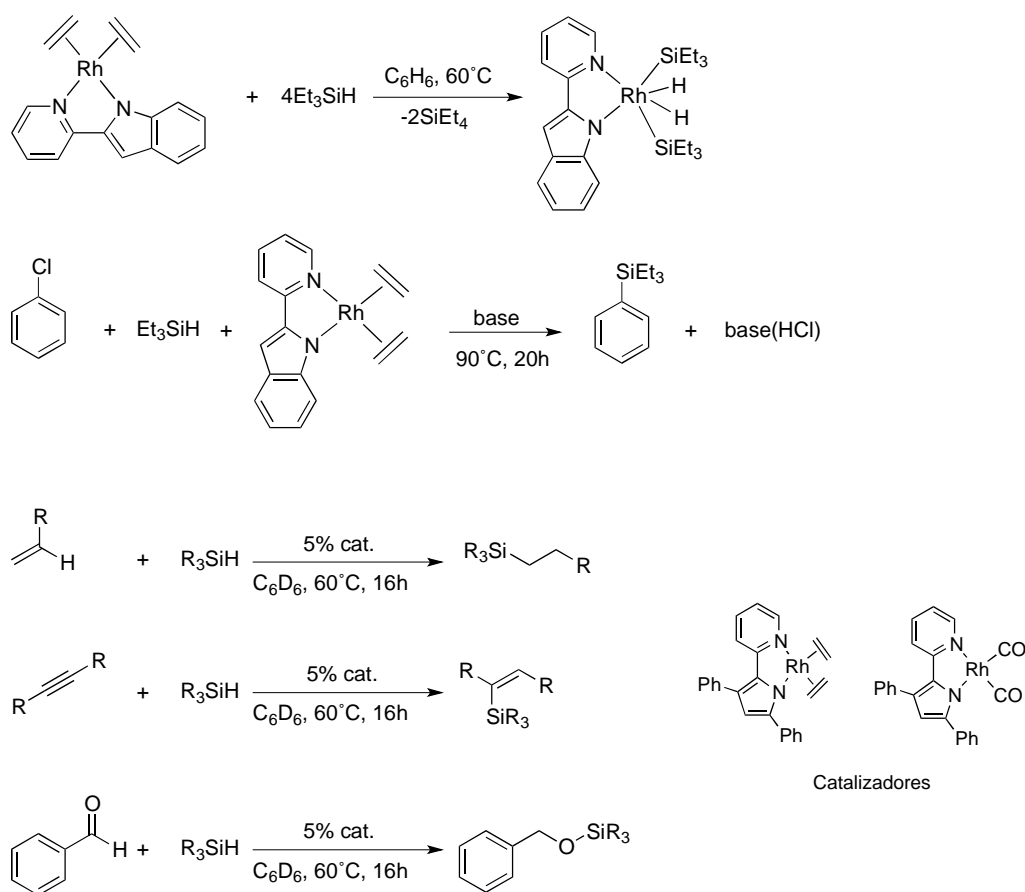
**Esquema I.29**

<sup>64</sup> Davies, D. L.; Donald, S. M. A.; Al-Duaij, O.; Fawcett, J.; Little, C.; Macgregor, S. A. *Organometallics* **2006**, 25, 5976.

<sup>65</sup> Neumann, B.; Krinninger, C.; Lorenz, I-P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 472.

Los complejos metalacíclicos obtenidos en este tipo de química han demostrado ser útiles en distintos campos. Atendiendo a este criterio, pueden agruparse en tres grandes áreas: intermedios en procesos sintéticos, utilización como componentes de dispositivos electroluminiscentes y aplicaciones bioorganometálicas.

Los metalaciclos de Ir y Rh con ligandos nitrogenados bidentados de tipo piridilindol provocan la activación de enlaces Si–H y esta reactividad se ha empleado para modificar la esfera de coordinación del metal, la obtención de arilsilanos y en procesos de hidrosililación (Esquema I.30).<sup>66,67</sup>

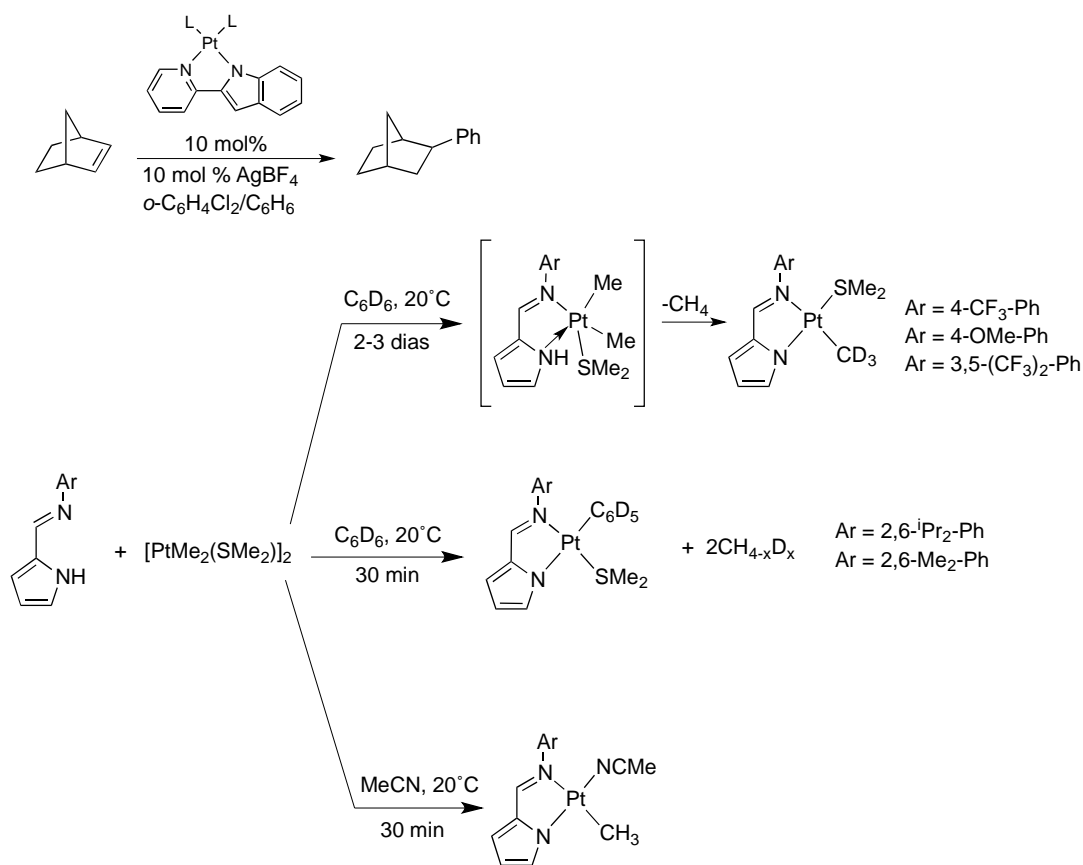


**Esquema I.30**

<sup>66</sup> Karshedt, D.; Bell, A. T.; Tilley, T. D. *Organometallics* **2006**, 25, 4471.

<sup>67</sup> McBee, J. L.; Escalada, J.; Tilley, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 12703.

También se conocen ejemplos de metalaciclos de platino que catalizan procesos de hidroarilación de olefinas o activación de enlaces C–H (Esquema I.31).<sup>68</sup>



**Esquema I.31**

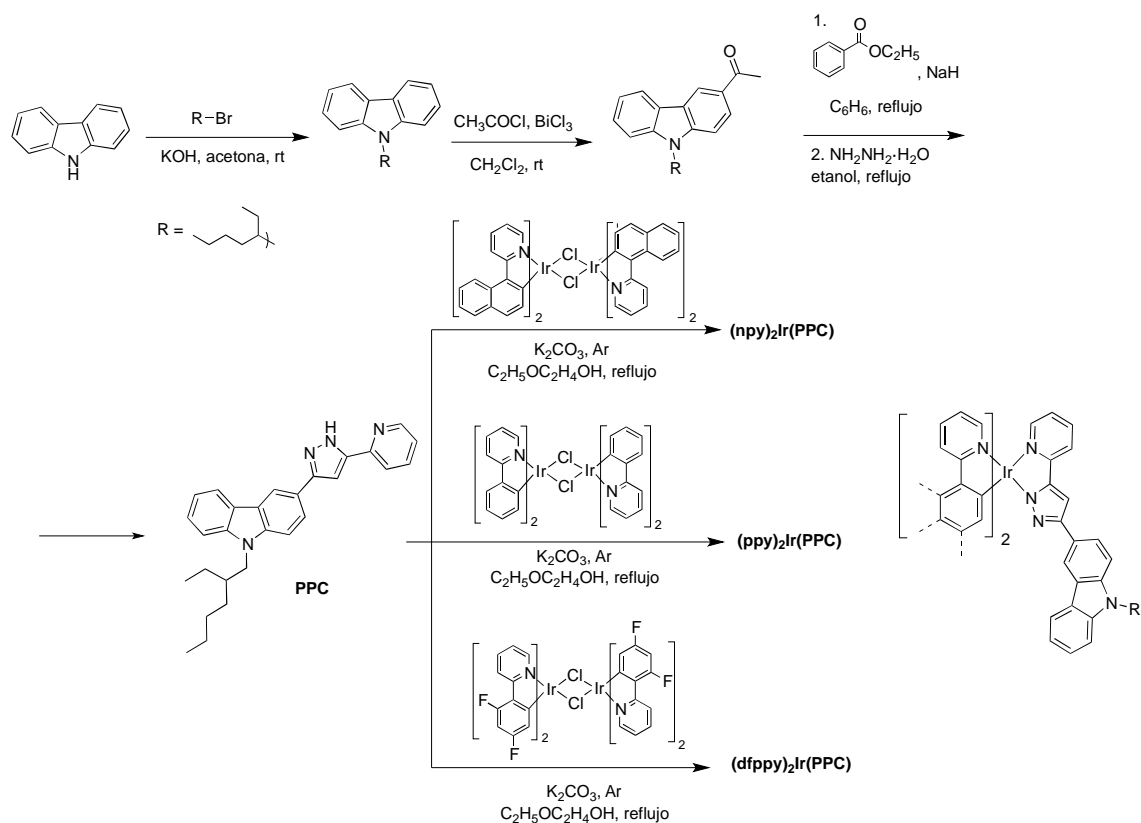
La segunda gran aplicación de estos complejos metalacíclicos es su utilización en dispositivos electroluminiscentes.<sup>69</sup> Dentro de la amplia variedad de compuestos utilizados en estos dispositivos, son de gran importancia los complejos de Ir(III) por sus excelentes propiedades fotoquímicas y fotofísicas, tales como una eficiencia cuántica teórica del 100%, la facilidad con la que se ajusta su espectro simplemente variando los ligandos orgánicos, la corta vida de los estados tripletes y su gran estabilidad química.

<sup>68</sup> (a) Karshedt, D.; Bell, A. T.; Tilley, T. D. *Organometallics* **2004**, 23, 4169. (b) Karshedt, D.; McBee, J. L.; Bell, A. T.; Tilley, T. D. *Organometallics* **2006**, 25, 1801. (c) Iverson, C. N.; Carter, C. A. G.; Baker, R. T.; Scollard, J. D.; Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12674.

<sup>69</sup> (a) Grimsdale, A. C.; Chan, K. L.; Martin, R. E.; Jokisz, P. G.; Holmes, A. B. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 897. (b) Sasabe, H.; Kido, J. *J. Mat. Chem. C* **1**, **2013**, 1699. (c) Ho, C.-L.; Wong, W.-Y. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, 257, 1614. (d) Ho, C.-L.; Wong, W.-Y. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 1709. (e) Wu, H.; Ying, L.; Yang, W.; Cao, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3391.

La mayor parte de estos complejos tienen geometría octaédrica con tres ligandos dinitrogenados. Los compuestos que podríamos englobar en este apartado son aquellos conocidos como heterolépticos, es decir, los que poseen dos ligandos iguales y un tercero que se introduce en la molécula a través de procesos *N*-dirigidos de activación N–H. Las ventajas que aportan estos complejos heterolépticos son su fácil preparación, la posibilidad de un ajuste fino de las propiedades fotofísicas del compuesto y su mejor solubilidad.<sup>70</sup>

Dado el enorme número de complejos de este tipo, sólo mencionaremos en esta memoria la síntesis del más reciente de estos complejos (Esquema I.32).<sup>71</sup>



**Esquema I.32**

<sup>70</sup> (a) Tang, H.; Li, Y.; Chen, B.; Wu, H.; Yang, W.; Cao, Y. *Opt. Mater.* **2011**, *33*, 1291. (b) Tong, B.; Mei, Q.; Chen, D.; Lu, M. *Synthetic Met.* **2012**, *162*, 1701. (c) Xu, F.; Kwon, J.-Y.; Kim, J.-H.; Kim, H. U.; Lim, J. M.; Cho, H.; Lee, C. H.; Lee, J. H.; Lee, J.-I.; Hwang, D.-H. *Synthetic Met.* **2012**, *162*, 1421. (d) Chi, Y.; Chou, P.-T. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 638.

<sup>71</sup> Tanga, H.; Weia, L.; Wang, J.; Li, Y.; Wub, H.; Yangb, W.; Cao, Y. *Synthetic Met.* **2014**, 187, 209.

El último campo de aplicación de estos útiles metalaciclos es en química bioorganometálica,<sup>72</sup> ya que al igual que otros compuestos como metallocenos,<sup>73</sup> compuestos liberadores de CO,<sup>74</sup> o complejos de tipo areno-rutenio,<sup>75</sup> se ha demostrado su utilidad como antitumorales y su posible uso en radiofarmacia.<sup>76</sup>

Algunos ejemplos recientes son los que se muestran en la Figura I.1.<sup>77</sup>

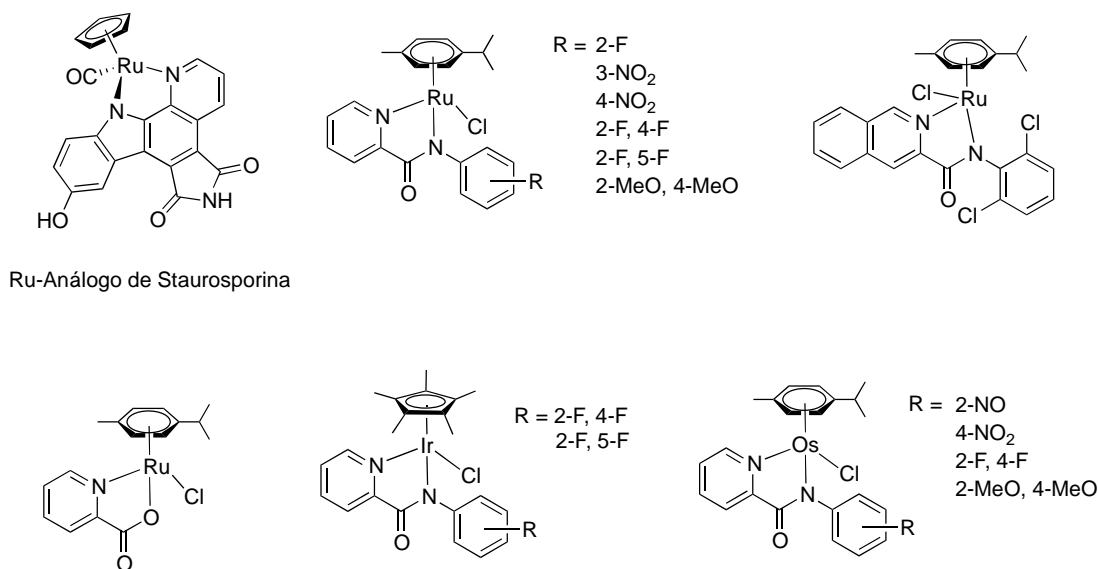


Figura I.1

<sup>72</sup> (a) Hartinger, C. G.; Dyson P. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 391. (b) Jaouen, G.; Vessieres, A.; Butler, I. S. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 361. (c) Beck, W.; Severin, K. *Chem. Unserer Zeit* **2002**, 36, 356. (d) Fish, R. H.; Jaouen, G. *Organometallics* **2003**, 22, 2166. (e) Allardyce, C. S.; Dorcier, A.; Scolaro, C.; Dyson, P. J. *Appl. Organomet. Chem.* **2005**, 19, 1. (f) *Bioorganometallics: Biomolecules, Labeling, Medicine*; Jaouen, G., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2006.

<sup>73</sup> Erker, G. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 1187.

<sup>74</sup> Mann B. E.; Motterlini, R. *Chem. Commun.* **2007**, 4197.

<sup>75</sup> Ang, W. H.; Dyson, P. J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 4003.

<sup>76</sup> (a) Alberto, R. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 1179. (b) Liu, Z.; Habtemariam, A.; Pizarro, A. M.; Clarkson, G. J.; Sadler, P. J. *Organometallics* **2011**, 30, 4702.

<sup>77</sup> (a) Almodares, Z.; Lucas, S. J.; Crossley, B. D.; Basri, A. M.; Pask, C. M.; Hebden A. J.; Phillips, R. M.; McGowan, P. C. *Inorg. Chem.* **2014**, 53, 727. (b) Wähler, K.; Ludewig, A.; Szabo, P.; Harms, K.; Meggers, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 807. (c) Kastl, A.; Dieckmann, S.; Wähler, K.; Völker, T.; Kastl, L.; Merkel, A. L.; Vultur, A.; Shannan, B.; Harms, K.; Ocker, M.; Parak, W.; Herlyn, M.; Meggers, E. *ChemMedChem* **2013**, 8, 924. (d) van Rij, S. H.; Hebden, A. J.; Amaresekera, T.; Deeth, R. J.; Clarkson, G. J.; Parsons, S.; McGowan, P. C.; Sadler, P. J. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 7753. (e) Lucas, S. J.; Lord, R. M.; Wilson, R. L.; Phillips, R. M.; Sridharan, V.; McGowan, P. C. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 13800. (f) Camm, K. D.; El-Sokary, A.; Gott, A. L.; Stockley, P. G.; Belyaeva, T.; McGowan, P. C. *Dalton Trans.* **2009**, 10914.

### I.3. Metal- $\beta$ -lactamas

La importancia social y económica de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos<sup>78</sup> hace de la investigación en este campo una prioridad debido a la continua aparición de nuevos patógenos con resistencia a los presentes fármacos.<sup>79</sup> El uso indiscriminado de antibióticos, unido a la facilidad que tienen los patógenos para mutar, ha provocado la aparición de familias bacterianas capaces de resistir la acción, no solo de los antibióticos clásicos sino también de análogos sintéticos mucho más recientes.<sup>79,80</sup> Especialmente aquellos patógenos con enzimas capaces de hidrolizar el anillo de cuatro miembros de estos antibióticos (metal- $\beta$ -lactamasas o m $\beta$ s),<sup>81</sup> que inactivan el antibiótico. Recientemente, el descubrimiento de la m $\beta$ s New Delhi (NDM-1) que confiere una resistencia casi completa a la mayoría de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos estándar, ha desencadenado una alarma mundial.<sup>82</sup> Hasta el momento, no hay inhibidores conocidos de esta clase B de  $\beta$ -lactamasas. De ahí el renovado ímpetu en la búsqueda de nuevas estructuras con un núcleo  $\beta$ -lactámico.<sup>78e-h</sup>

<sup>78</sup> Revisiones generales en síntesis y biología de antibióticos  $\beta$ -lactámicos: (a) Brickner, S. J. *Chem. Ind.* (London) **1997**, 131. (b) Rolinson, G. N. *J. Antimicrob. Chemother.* **1998**, *41*, 589. (c) Setti, E. L.; Micetic, R. G. *Curr. Med. Chem.* **1998**, *5*, 101. (d) Demain, A. L.; Elander, R. P. *Antonie van Leeuwenhoek* **1999**, *75*, 5. (e) Gómez-Gallego, M.; Mancheño, M. J.; Sierra, M. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5743. (f) Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3988. (g) Fu, N.; Tidwell, T. T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10465. (h) Aranda, M. T.; Pérez-Faginas, P.; González-Muniz, R. *Curr. Org. Synth.* **2009**, *6*, 325. (i) Kong, K.-F.; Schnepfer, L.; Mathee, K. *APMIS* **2010**, *118*, 1. (j) Tidwell, T. T. *Top. Heterocycl. Chem.* **2013**, *30*, 111. (k) Fernández, I.; Sierra, M. A. *Top. Heterocycl. Chem.* **2013**, *30*, 65.

<sup>79</sup> (a) Walsh, C. T.; Wright, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 391. (b) Fisher, J. F.; Meroueh, S. O.; Mobashery, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 395. (c) Payne, D. J. *Science* **2008**, *321*, 1644.

<sup>80</sup> Simmons, K. J.; Fishwick, C. W. *Nat. Rev. Microbiol.* **2010**, *8*.

<sup>81</sup> Schenk, G.; Mitic, N.; Gahan, L. R.; Ollis, D. L.; McGeary, R. P.; Ruddat, L. W. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 2.

<sup>82</sup> (a) Badarau, A.; Llinás, A.; Laws, A. P.; Damblon, C.; Page, M. I. *Biochemistry* **2005**, *44*, 8578. (b) Kumarasamy, K. K.; Toleman, M. A.; Walsh, T. R.; Bagaria, J.; Butt, F. A.; Balakrishnan, R.; Chaudhary, U.; Doumith, M.; Giske, C. G.; Irfan, S.; Krishnan, P.; Kumar, A. V.; Maharjan, S.; Mushtaq, S.; Noorie, T.; Paterson, D. L.; Pearson, A.; Perry, C.; Pike, R.; Rao, B.; Ray, U.; Sharma, J. B.; Sharma, M.; Sheridan, E.; Thirunarayan, M. A.; Turton, J.; Upadhyay, S.; Warner, M.; Welfare, W.; Livermore, D. M.; Woodford, N. *Lancet Infect. Dis.* **2010**, *10*, 597. (c) Nordmann, P.; Poirel, L.; Walsh, T. R.; Livermore, D. M. *Trends Microbiol.* **2011**, *19*, 588.

La solución actual a este problema se desarrolla en dos frentes diferentes. Por un lado, la preparación de nuevos agentes antibacterianos que sean capaces de actuar en presencia de las cepas resistentes a los antibióticos convencionales y por otro, el desarrollo de compuestos cuya actividad se basa en la inhibición de los mecanismos que hacen que la bacteria sea capaz de inactivar el antibiótico.<sup>83</sup> La inactivación de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos por parte de las bacterias se produce, como se ha indicado, mediante  $\beta$ -lactamasas.<sup>84</sup> Estas enzimas catalizan la hidrólisis irreversible del enlace amida en el anillo  $\beta$ -lactámico, inactivando el antibiótico.<sup>85</sup> Se han caracterizado varios tipos de  $\beta$ -lactamasas y esto ha permitido elaborar una respuesta clínica consistente en el empleo combinado de un antibiótico  $\beta$ -lactámico junto a un agente inhibidor de  $\beta$ -lactamasas.<sup>86</sup> A día de hoy, se investigan nuevas  $\beta$ -lactamas que, manteniendo su potencial como antibióticos, contengan en su estructura fragmentos que las hagan estables a las  $\beta$ -lactamasas.<sup>87</sup>

Se conocen aún pocas moléculas en las que se encuentre presente el anillo de  $\beta$ -lactama y una fragmento organometálico.<sup>88</sup> La mayoría de estos compuestos son

<sup>83</sup> (a) Lewis, K. *Nature Rev. Drug Discov.* **2013**, *12*, 371; (b) Jones, D. *Nature Rev. Drug Discov.* **2010**, *9*, 751.

<sup>84</sup> (a) McKenna, M. *Nature* **2013**, *499*, 394. (b) Levy, S. B.; Marshall, B. *Nature Medicine* **2004**, *10*, S122 - S129. (c) Wang, J.-F.; Chou, K.-Ch. *Current Top. Med. Chem.* **2013**, *13*, 1242. (d) Crowder, M. W.; Spencer, J.; Vila, A. J. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 72.

<sup>85</sup> (a) Livermore, D. M. *J. Antimicrob. Chemother.* **1998**, *41*, 25. (b) Jones, R. N.; Pfaller, M. A. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **1998**, *31*, 379.

<sup>86</sup> Pérez-Llarena, F. J.; Bou, G. *Current Med. Chem.* **2009**, *16*, 3740.

<sup>87</sup> Pratt, R. F. *The Chemistry of  $\beta$ -Lactams:  $\beta$ -Lactamase Inhibition*, Ed.: Page, M. I., Chapman & Hall, Glasgow, **1992**, págs. 229-271.

<sup>88</sup> (a) Buynak, J. D.; Vogeti, L.; Chen, H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2953. (b) Hevia, E.; Pérez, J.; Riera, V.; Miguel, D.; Campomanes, P.; Menéndez, M. I.; Sordo, T. L.; García-Granada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3706. (c) Paul, T. R.; Halligan, N. G.; Blaszcak, L. C.; Parr, T. R. Jr.; Beveridge, T. J. *J. Bacteriol.* **1992**, *174*, 4689. (d) Wöckel, S.; Galezowska, J.; Dechert, S.; Meyer, F. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 2486. (e) Dauth, A.; Love, J. A. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 7782. (f) Dreesen, L.; Silien, C.; Volcke, C.; Sartenar, Y.; Thiry, P. A.; Peremans, A.; Grugier, J.; Marchand-Brynaert, J.; Brans, A.; Grubisic, S.; Joris, B. *ChemPhysChem* **2007**, *8*, 1071. (g) Kumar, D.; Syamal, A.; Kumar, A.; Dass, D.; Gupta, A. *Asian J. Chem.* **2009**, *21*, 7345. (h) Zaworotko, M. J.; Hammud, H. H.; Abbas, I.; Kravtsov, V. C.; Masoud, M. S. *J. Coord. Chem.* **2006**, *59*, 65. (i) Anaconda, J. R.; Figueroa, E. M. *J. Coord. Chem.* **1999**, *48*, 181. (j) El-Gamel, N. E. A. *J. Coord. Chem.* **2010**, *63*, 534. (k) Chohan, Z. H.; Supuran, C. T.; Scozzafava, A. *J. Enzyme Inh. Med. Chem.* **2004**, *19*, 79. (l) Mohamed, G. G.; Hosny, W. M.; Abd El-Rahim, M. A. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **2002**, *32*, 1501. (m) Kupka, T.



complejos de coordinación de agentes antibacterianos conocidos y el resto son fundamentalmente derivados metalocénicos que contienen el anillo de 2-azetidionona.<sup>89</sup> Nuestro grupo de investigación desarrolla una línea de trabajo basada en la síntesis de este tipo de compuestos. Hasta la fecha hemos descrito la síntesis de ferrocenil-2-azetidiononas **35**<sup>90</sup> incorporando de forma sencilla la unidad de ferroceno en las posiciones N1 y/o C4 del anillo de 2-azetidionona por reacción de ciclación de una cetena generada fotoquímicamente a partir de un carbeno de cromo(0) y las correspondientes ferrocenilimininas. También hemos descrito la obtención de diversos derivados de cefalosporina y penicilina como **36** y **37** que tienen en su estructura un fragmento de complejo carbénico de Fischer<sup>91</sup> y el primer ejemplo de una 6-rutenopenicilina **38**.<sup>92</sup> Utilizando metodología de cicloadición dipolar de azidas y alquinos catalizada por cobre hemos obtenido las bis- $\beta$ -lactamas macrocíclicas **39** que incorporan los fragmentos metálicos como parte del sistema macrocíclico<sup>93</sup> (Figura I.2).

---

*Spectrochimica Acta, Part A* **1997**, 53, 2649.

<sup>89</sup> (a) Kumar, K.; Singh, P.; Kremer, L.; Guerardel, Y.; Biot, C.; Kumar, V. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 5778. (b) Balogh, J.; Skoda-Foeldes, R.; Vazdar, K.; Habus, I. *J. Organomet. Chem.* **2012**, 703, 51. (c) Balogh, J.; Kegl, T.; Parkanyi, L.; Kollar, L.; Ungvary, F.; Skoda-Foeldes, R. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 1394. (d) Radolovic, K.; Molcanov, K.; Habus, I. *J. Mol. Struct.* **2010**, 966, 8. (e) Kovac, V.; Radolovic, K.; Habus, I.; Siebler, D.; Heinze, K.; Rapic, V. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 389. (f) Poljak, T.; Molcanov, K.; Visnjevack, A.; Habus, I.; Kovac, V.; Rapic, V. *J. Mol. Struct.* **2005**, 751, 60. (g) Bernardi, L.; Bonini, B. F.; Comes-Franchini, M.; Dessole, G.; Fochi, M.; Ricci, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3326. (h) Bonini, B. F.; Femoni, C.; Comes-Franchini, M.; Foschi, M.; Mazzanti, G.; Ricci, A.; Varchi, G. *Synlett* **2001**, 1092. (i) Ghatak, A.; Becker, F. F.; Banik, B. K. *Heterocycles* **2000**, 53, 2769. (j) Fu, N-Y.; Liu, M-S. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 499.

<sup>90</sup> (a) Sierra, M. A.; Mancheño, M. J.; Vicente, R.; Gómez-Gallego, M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8920. (b) Sierra, M. A.; Rodríguez-Fernández, M.; Casarrubios, L.; Gómez-Gallego, M.; Allen, C. P.; Mancheño, M. J. *Dalton Trans.* **2009**, 8399.

<sup>91</sup> Sierra, M. A.; Rodríguez-Fernández, M.; Casarrubios, L.; Gómez-Gallego, M.; Mancheño, M. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2998.

<sup>92</sup> Lage, M. L.; Fernández, I.; Mancheño, M. J.; Gómez-Gallego, M.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 593.

<sup>93</sup> Pellico, D.; Gómez-Gallego, M.; Ramírez-López, P.; Mancheño, M. J.; Sierra, M. A.; Torres, M. R. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 6940.

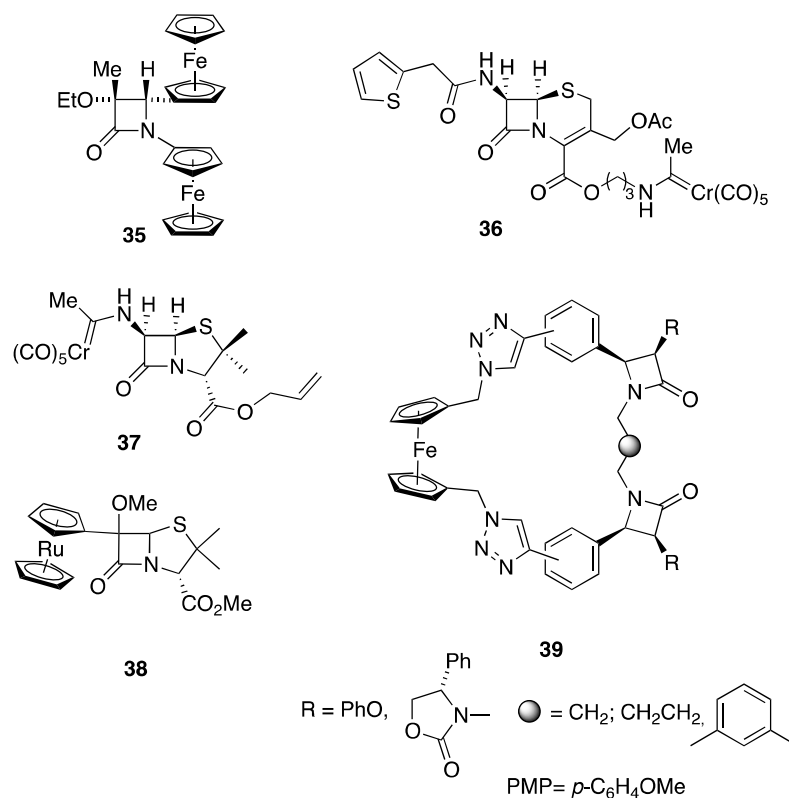
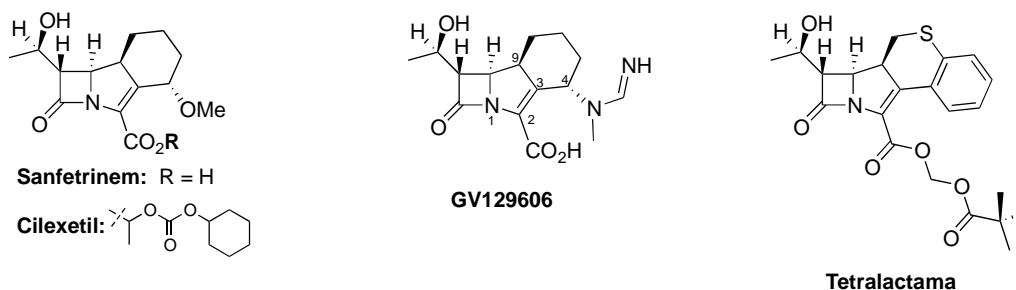


Figura I.2

Los trinems o tribactamas<sup>94</sup> son una clase de antibióticos  $\beta$ -lactámicos de origen sintético que han resultado ser muy prometedores para tratar infecciones y constituyen lo que podría denominarse la tercera generación de antibióticos  $\beta$ -lactámicos. La estructura general de los trinems se caracteriza por un sistema tricíclico en el que el tercer anillo puede ser de 5, 6 ó 7 miembros, pudiendo contener heteroátomos. Estos compuestos, con una estructura cíclica extra entre los carbonos C3 y C4 del esqueleto de carbapenem, presentan un amplio espectro antibacteriano y una gran estabilidad a

<sup>94</sup> (a) Mori, M.; Somada, A.; Oida, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 716. (b) Kanno, O.; Shimoji, Y.; Ohya, S.; Kawamoto, I. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 404. (c) Sader, H. S.; Gales, A. C. *Drugs* **2001**, *61*, 553. (d) Alcaide, B.; Almendros, P. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 245. (e) Copar, A.; Prevec, T.; Anžič, B.; Mesar, T.; Selič, L.; Vilar, M.; Solmajer, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 971. (f) Plantan, I.; Selič, L.; Mesar, T.; Anderluh, P. S.; Oblak, M.; Preželj, A.; Hesse, L.; Andrejašič, M.; Vilar, M.; Turk, D.; Kocijan, A.; Prevec, T.; Vilfan, G.; Kocjan, D.; Copar, A.; Urleb, U.; Solmajer, T. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4113. (g) Venkatesan, A. M.; Agarwal, A.; Abe, T.; Ushiroguchi, H.; Ado, M.; Tsuyoshi, T.; Dos Santos, O.; Li, Z.; Francisco, G.; Lin, Y. I.; Petersen, P. J.; Yang, Y.; Weiss, W. J.; Shlaes, D. M.; Mansour, T. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 1890. (h) Jackson, P. M.; Roberts, S. M.; Davalli, S.; Donati, D.; Marchioro, C.; Perboni, A.; Proviera, S.; Rossi, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2029.

toda clase de  $\beta$ -lactamasas y también a la DHP-I. Los fármacos más característicos de este grupo se detallan en la Figura I.3.



**Figura I.3**

El *Sanfetrinem* y su éster *Cilexetil*<sup>95</sup> son compuestos muy eficaces frente a las infecciones causadas por bacterias resistentes a penicilinas y se ha demostrado que una función nitrogenada en C4<sup>96</sup> puede incrementar la actividad, como ocurre con GV-129606,<sup>97</sup> activo frente a *P. aeruginosa*. De la misma forma, se ha observado que los análogos tetracíclicos o *Tetrabactamas* presentan propiedades biológicas muy semejantes a los trinems.<sup>98</sup>

Los trinems pueden encuadrarse dentro de las  $\beta$ -lactamas policíclicas no clásicas.<sup>78e</sup> La estructura de estos inhibidores de  $\beta$ -lactamasas es, no obstante, similar a la de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos tanto naturales como sintéticos, por lo que es fácil imaginar una nueva generación de  $\beta$ -lactamasas capaces de inhibir también la acción de estos compuestos.

Es por tanto necesaria una aproximación completamente distinta para solucionar este problema. La incorporación de un metal de transición formando parte del esqueleto de

<sup>95</sup> Ngo, J. *Drugs of the Future* **1996**, 21, 1238.

<sup>96</sup> (a) Tranquillini, M. E.; Araldi, G. L.; Donati, D.; Pentassuglia, G.; Pezzoli, A.; Ursini, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1683. (b) Biondi, S. *Chem. Het. Comp.* **1998**, 34, 1324.

<sup>97</sup> Biondi, S.; Pecunioso, A.; Busi, F.; Contini, S. A.; Donati, D.; Maffei, M.; Pizzi, D. A.; Rossi, L.; Rossi, T.; Sabbatini, F. M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 5649.

<sup>98</sup> (a) Schimdt, G.; Schröck, W.; Endermann, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2193. (b) Joshi, S. N.; Puranik, V. G.; Deshmukh, A. R.; Bhawal, B. M. *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, 12, 3073.

tribactama podría ser una respuesta novedosa,<sup>72a,99</sup> dado que no se conocen análogos de estos productos en la naturaleza. Como aliciente adicional, la diversidad estructural que aportaría la presencia tanto del metal de transición como los ligandos de su esfera de coordinación, nos hacen pensar no solo en su posible utilización como inhibidores de  $\beta$ -lactamasas sino también como agentes antibacterianos.

---

<sup>99</sup> *Bioorganometallics: Biomolecules, Labeling, Medicine*, G. Jaouen, Ed. Wiley-VCH, Weinheim 2006.

#### **I.4. Objetivos Generales**

El objetivo general de esta Tesis Doctoral es la preparación de nuevas metala- $\beta$ -lactamas mediante reacciones de activación C–H y N–H. La introducción de un metal de transición conducirá a nuevas estructuras con posibilidad de ser modificadas posteriormente mediante la reactividad del núcleo metálico. Adicionalmente, es bien conocida la rica reactividad del anillo de 2-azetidinona por lo que se estudiará también el comportamiento de este anillo frente a  $\text{OsH}_6(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$ .

Los objetivos concretos de este trabajo son los siguientes:

- Síntesis *vía* activación C–H de irida- y roda- $\beta$ -lactamas.
- Estudio de la reactividad de las metala- $\beta$ -lactamas frente a alquinos.
- Síntesis *vía* activación N–H de metala-trinemis y metala-tetrabactamas derivadas de iridio, rodio, osmio y rutenio.
- Modificación de los metala-trinemis por reacciones sobre el núcleo metálico.
- Nueva reactividad de  $\beta$ -lactamas frente a  $\text{OsH}_6(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  y otros complejos metálicos

## *Capítulo II*

### **Nuevos Complejos Mono- y Bimetálicos con Ligandos 2-Azetidinona**



## Capítulo II. Nuevos Complejos Mono- y Bimetálicos con Ligandos 2-Azetidinona

### II.1. Introducción

Una forma sencilla de introducir un fragmento metálico en un núcleo de 2-azetidinona implica la síntesis del anillo de 4 eslabones portando grupos que puedan funcionalizarse a través de una inserción C–H dirigida por nitrógeno. En nuestro caso, el sistema utilizado es la 2-fenilpiridina. De esta forma se construirán  $\beta$ -lactamas monocíclicas con el fragmento de 2-fenilpiridina en las distintas posiciones del anillo lactámico. Los sustratos resultantes deben reaccionar con  $(MCp^*Cl)_2$  ( $M = Ir, Rh$ ) para formar los productos deseados (Figura II.1). Para tener éxito en esta aproximación, la metalación del sistema monocíclico debe hacerse en condiciones que permitan la supervivencia del anillo de cuatro eslabones que suele ser lábil.

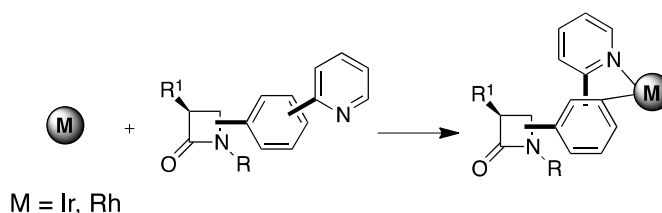


Figura II.1

### II.2. Discusión de Resultados

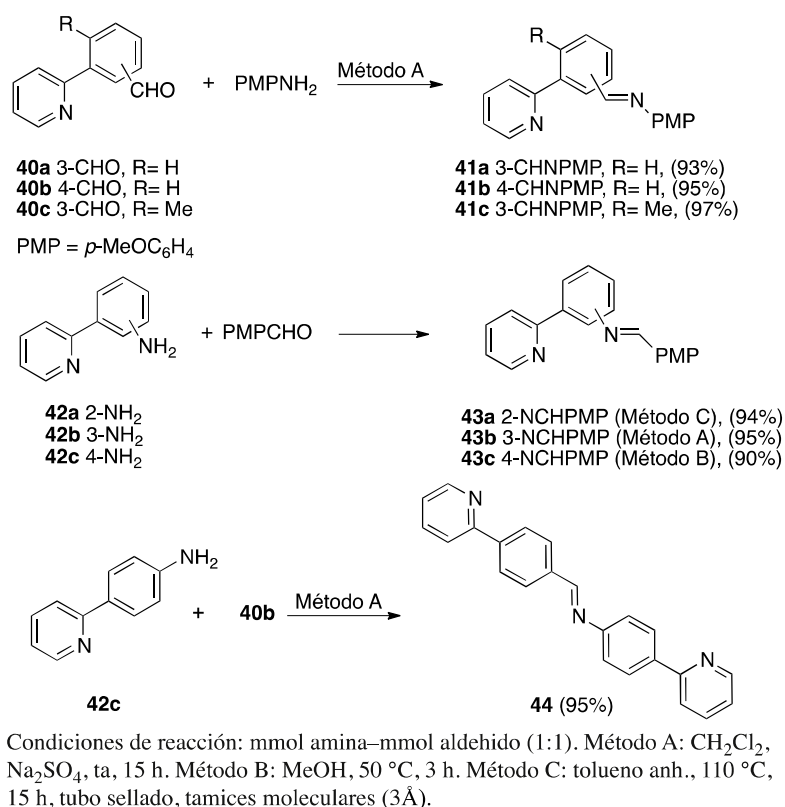
#### II.2.1. Síntesis de Iminas

La aproximación cetena/imina empleada para la síntesis de los sustratos  $\beta$ -lactámicos requiere la preparación de los precursores imínicos que porten en su estructura el fragmento de 2-arilpiridina necesario para la posterior ciclometalación. Las arilpiridinas no comerciales **40** y **42** se sintetizaron por reacciones sencillas de acoplamiento catalizadas por metales. El aldehído **40a** se preparó por reacción de Suzuki catalizada por  $Pd(PPh_3)_4$  en tolueno/DMF (2:1) durante 18 h a reflujo, con un 50% de rendimiento.



El aldehído **40b** es comercial y **40c** se preparó por acoplamiento de Stille catalizado por  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  entre 3-bromo-4-metilbenzaldehído<sup>100</sup> y 2-(tri-*n*-butilestannil)-piridina en tolueno a 100°C durante 36 h, con un 84%. Las piridilanelinas **42a-c** se prepararon por reacción de Negishi<sup>101</sup> catalizada por  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  entre 2-bromopiridina y la correspondiente iodoanilina.

Para las iminas **41a-c** se condensaron los correspondientes aldehídos **40** con *p*-anisidina, mientras que las iminas **43a-c** y **44** con regioquímica inversa, se obtuvieron por condensación de las aminas **42** con *p*-anisaldehído (compuestos **43**) o con el aldehído **40b** (imina **44**). En todos los casos los rendimientos obtenidos en los crudos de reacción de las iminas fueron prácticamente cuantitativos lo que permitió el uso directo de éstas en el siguiente paso sintético (Esquema II.1).



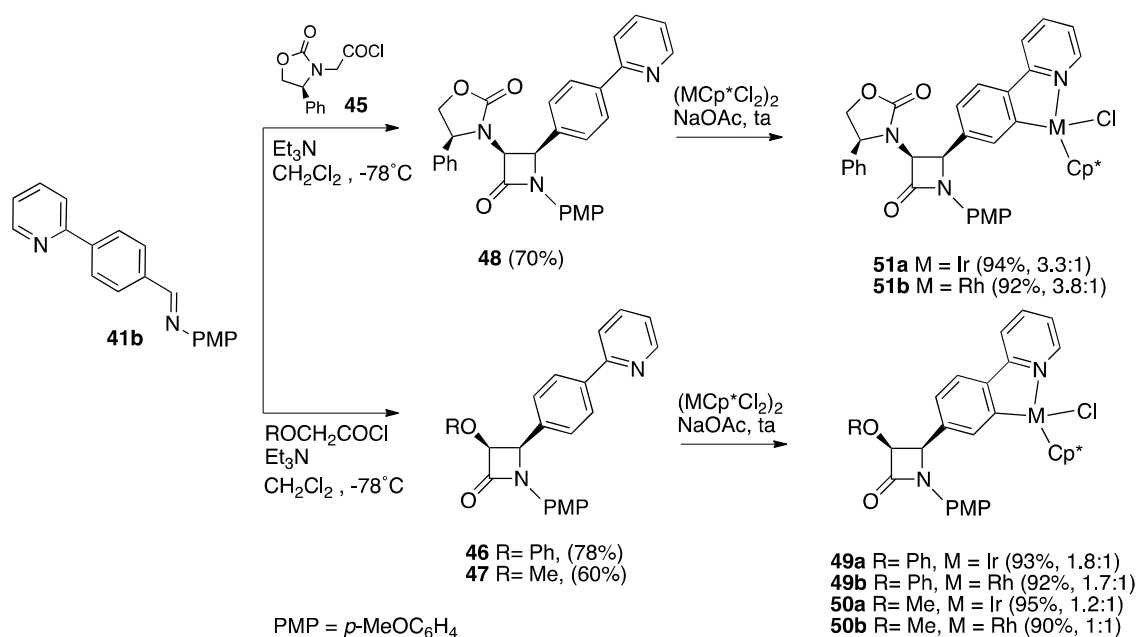
### Esquema II.1

<sup>100</sup> Plieger, P. G.; Burrell, A. K.; Jameson, G. B.; Officer, D. L. *Dalton Trans.* **2004**, 319.

<sup>101</sup> (a) Luzung, M. R.; Patel, J. S.; Yin, J. J. *Org. Chem.* **2010**, 75, 8330. (b) Kim, S. H.; Rieke, R. D.; *Tetrahedron* **2010**, 66, 3135.

### II.2.2. Síntesis de $\beta$ -lactamas y metala- $\beta$ -lactamas

Una vez obtenidas las iminas de partida, abordamos la síntesis de  $\beta$ -lactamas. La preparación de éstas se llevó a cabo por reacción de Staudinger entre cetenas derivadas de cloruros de ácido y las iminas derivadas de arilpiridinas.<sup>102</sup> Así, el compuesto **41b** se hizo reaccionar con cloruro de fenoxi- y metoxiacetilo y con el cloruro de ácido derivado de la oxazolidinona de Evans **45** en diclorometano a  $-78^\circ\text{C}$  y en presencia de  $\text{Et}_3\text{N}$ . De esta forma se obtuvieron las 2-azetidionas **46**, **47** y **48** con rendimientos del 78%, 60% y 70% respectivamente. Los compuestos **46** y **47** se obtuvieron como un único diastereómero *cis*. De la  $\beta$ -lactama **48** obtuvimos únicamente el isómero *cis*, enantioméricamente puro (Esquema II.2).



Esquema II.2

<sup>102</sup> (a) Cooper, R. D. G.; Daugherty, B. W.; Boyd, D. B. *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 485. (b) Tidwell, T. T. *Ketenes*. Wiley: New York, 1995, pp 518-536. (c) van der Steen, F. H.; van Koten, G. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7503; (d) Georg, G. I.; Ravikumar, V. T. In *The Organic Chemistry of  $\beta$ -Lactams*. Georg, G. I., Ed.; Verlag Chemie: New York, 1993, pp 295-398. (e) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3223. (f) Singh, G. S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7631. (g) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1837. (h) Tidwell, T. T. *Ketenes*; Wiley: New York, 1995; pp 57-67. (i) Tidwell, T. T. *Ketenes II*; Wiley: New York, 2006 (j) Cossío, F. P.; Arrieta, A.; Sierra, M. A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 925. (k) Banik B. K., "Beta Lactams: Unique Structures of Distinction", Springer, 2012. (l) Tidwell, T. T. *Angew. Chem., Intl. Ed.* **1996**, *35*.

La introducción del resto metálico, como ya se mencionó anteriormente, implica la reacción de estas  $\beta$ -lactamas con los correspondientes reactivos organometálicos. En nuestro caso, las 2-azetidionas **46** y **47** se hicieron reaccionar, a temperatura ambiente, con  $(\text{IrCp}^*\text{Cl}_2)_2$  o  $(\text{RhCp}^*\text{Cl}_2)_2$  en presencia de NaOAc y utilizando diclorometano como disolvente. Como producto de reacción se obtuvieron las metala- $\beta$ -lactamas **49** y **50** respectivamente, con rendimientos prácticamente cuantitativos y como mezclas de diastereómeros debido a la introducción del nuevo centro quiral metálico. La diastereoselectividad en la formación del nuevo centro quiral, como era de esperar, fue escasa (desde 1:1 para **50b** a 1.8:1 para **49a**). La separación de los diastereómeros no pudo llevarse a cabo con ninguno de los distintos métodos de purificación utilizados (cromatografía en gel de sílice, cristalización, etc.).

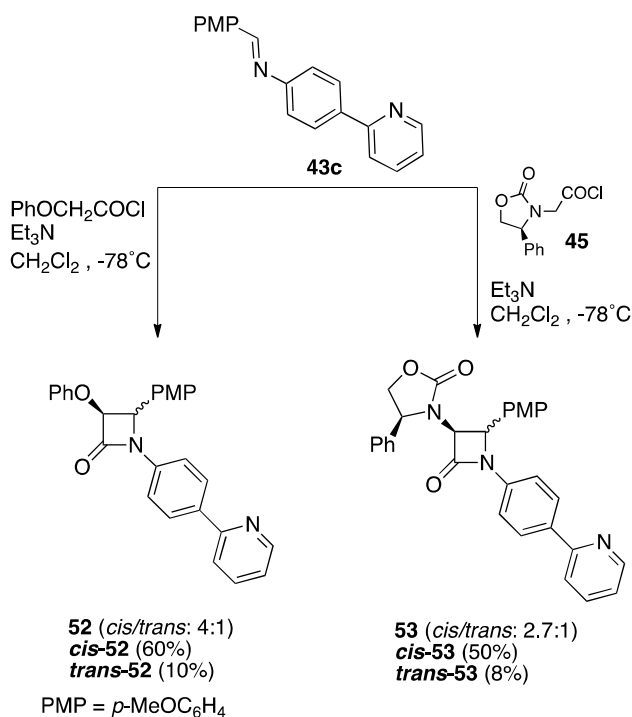
Sometimos entonces la 2-azetidiona enantioméricamente pura **48** a las mismas condiciones de reacción frente a  $(\text{IrCp}^*\text{Cl}_2)_2$  y  $(\text{RhCp}^*\text{Cl}_2)_2$  para obtener las metala- $\beta$ -lactamas **51**, de nuevo como mezclas diastereoméricas en el nuevo centro quiral metálico, y también con rendimientos prácticamente cuantitativos. En este caso, la estereoselección en la formación del nuevo centro quiral fue mayor que la obtenida con los racémicos **46** y **47**. Este efecto podría deberse a la mayor demanda estérica de la oxazolidinona a pesar de encontrarse alejada del centro reactivo.

La estructura de los compuestos **49-51** se elucidó por  $^1\text{H}$  NMR. Así, las  $\beta$ -lactamas **49a-51a** muestran dos juegos de señales correspondientes a los protones lactámicos con constantes de acoplamiento asignables a una disposición relativa *cis* entre ellos ( $^{3,4}J$  entre 4.5 y 5.2 Hz). Esta misma distribución de señales se observó para **49b-51b** que exhiben constantes  $^{3,4}J$  de 4.7 y 5.2 Hz respectivamente. En ninguno de los crudos se observaron los correspondientes isómeros *trans*. Este hecho, unido a que todas las constantes de acoplamiento observadas en los crudos de reacción de **49-51** se ajustan a

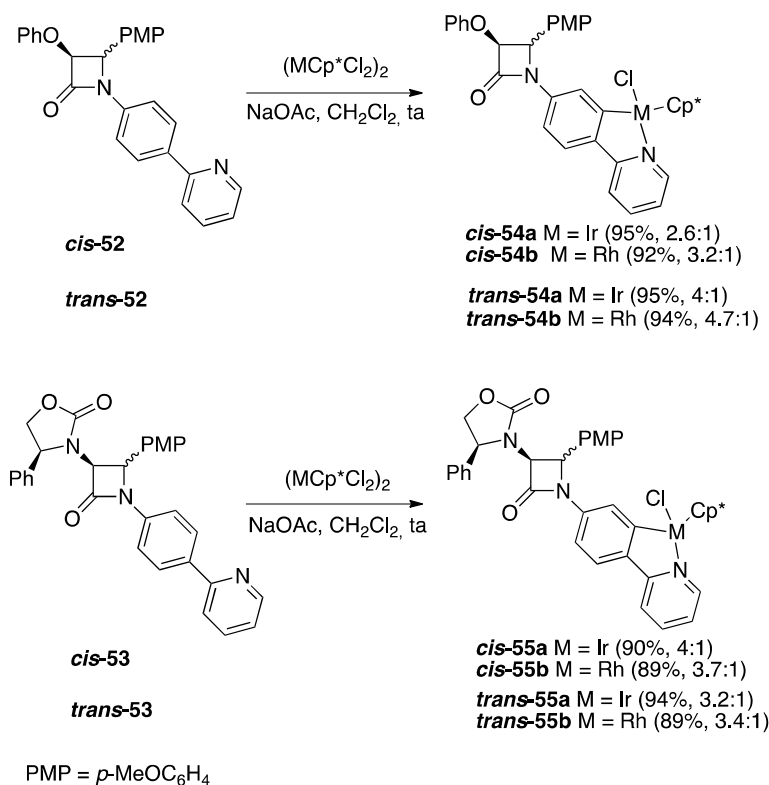
una disposición relativa *cis* de los protones lactámicos, confirma la obtención de diastereómeros por la introducción del nuevo centro quiral metálico.

Las  $\beta$ -lactamas **52** y **53** se prepararon por reacción de la imina **43c** con cloruro de fenoxiacetilo y con el cloruro de ácido **45**. Los rendimientos obtenidos para **52** y **53** fueron aceptables (70% y 58% respectivamente) y en este caso se obtuvieron mezclas *cis/trans*. La 2-azetidinona **52** se obtuvo en una relación diastereomérica 4:1 pudiendo separarse los isómeros por cromatografía en gel de sílice. Los correspondientes isómeros *cis-52* y *trans-52* se obtuvieron con rendimientos del 60% y 10% respectivamente. De la misma forma, la mezcla diastereomérica de las  $\beta$ -lactamas *cis-53* y *trans-53* (ambas como un único enantiómero) se separó por cromatografía en gel de sílice obteniéndose los enantiómeros *cis-53* y *trans-53* con rendimientos del 50% y 8% respectivamente.

Es bien conocido que el resultado estereoquímico de la reacción de Staudinger es dependiente de factores como la temperatura, el disolvente, el orden de adición de los reactivos, etc.<sup>102j</sup> A pesar de realizar varios experimentos de variación de estos factores (temperatura, disolvente, etc.) con el fin de controlar la estereoquímica en la reacción de la imina **43c**, en todos los casos obtuvimos mezclas *cis/trans* en proporciones variables. (Esquema II.3).

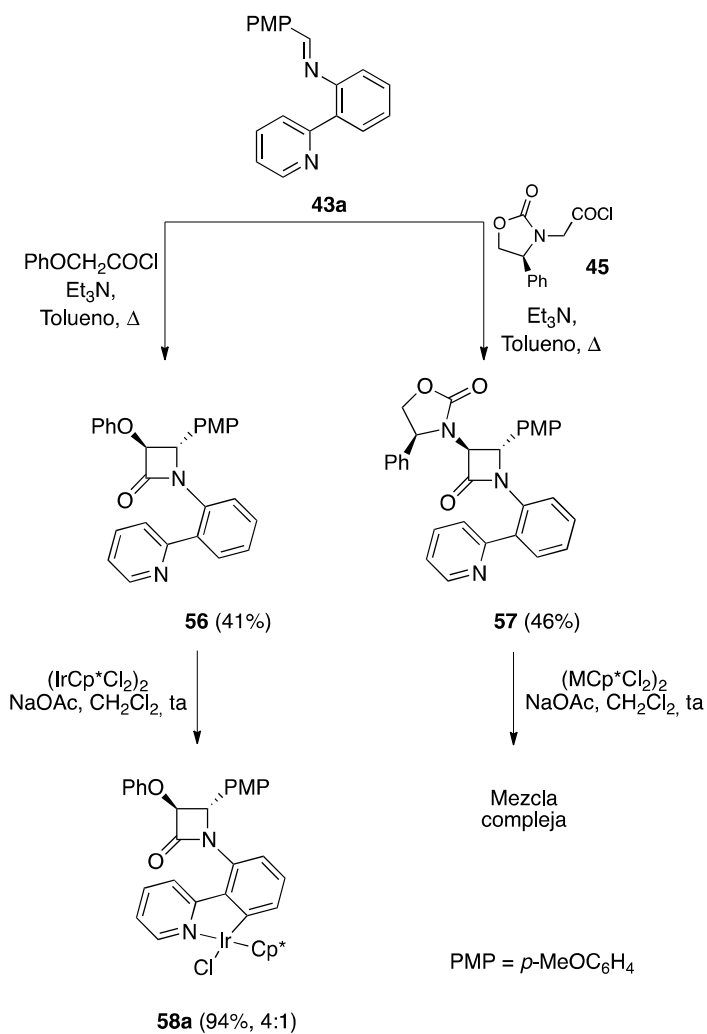
**Esquema II.3**

Los isómeros *cis-52* y *trans-52* se hicieron reaccionar, a temperatura ambiente, con (IrCp\*Cl<sub>2</sub>)<sub>2</sub> y (RhCp\*Cl<sub>2</sub>)<sub>2</sub> en diclorometano y en presencia de NaOAc. Ambos isómeros condujeron a los correspondientes metalaciclos como mezclas diastereoméricas: *cis-54a* (95%, 2.6:1), *trans-54a* (95%, 4:1), *cis-54b* (92%, 3.2:1) y *trans-54b* (94%, 4.7:1). De la misma forma, los isómeros *cis-53* y *trans-53* se hicieron reaccionar con (IrCp\*Cl<sub>2</sub>)<sub>2</sub> y (RhCp\*Cl<sub>2</sub>)<sub>2</sub>. En este caso se obtuvieron las metala-β-lactamas **55a** y **55b** enantioméricamente puras aunque como mezclas de diastereómeros en el nuevo centro asimétrico metálico (Esquema II.4).

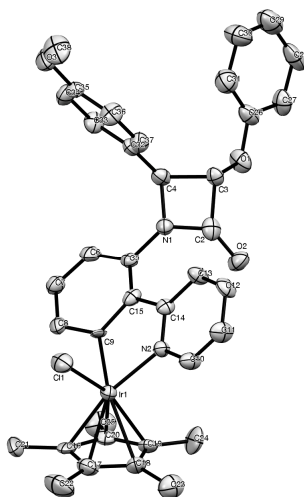


### Esquema II.4

La imina **43a**, probablemente debido a su patrón de sustitución, no reaccionó con los cloruros de ácido en las condiciones usuales ( $-78^\circ\text{C}$ ). Cuando la reacción se llevó a cabo a reflujo de tolueno, pudieron obtenerse las correspondientes *trans*- $\beta$ -lactamas **56** y **57** con rendimientos aceptables (41% y 46% respectivamente) como únicos diastereómeros *trans* y, en el caso de la 2-azetidinona **57**, como un único enantiómero. La reacción del compuesto **56** con  $(\text{IrCp}^*\text{Cl}_2)_2$  condujo al metalaciclo **58a** con un rendimiento prácticamente cuantitativo y como una mezcla diastereomérica 4:1 (Esquema II.5).

**Esquema II.5**

La confirmación de la estructura de **58a** se llevó a cabo tanto por análisis de sus espectros de RMN como por análisis de rayos X. En la Figura II.2 se muestra el diagrama ORTEP correspondiente, donde puede observarse la relación *trans* de los sustituyentes del anillo de 2-azetidinona, la incorporación del fragmento metálico y formación del iridaciclo de cinco miembros fusionado a ambos anillos de la fenilpiridina.



**Figura II.2** Diagrama ORTEP del complejo **58a** (probabilidad de elipsoides, 50%). Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad. Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) seleccionados: Ir-Cl = 2.403(5), Ir-N(2) = 2.09(1), Ir-C(9) = 2.04(1); N(2)-Ir-C(9) = 77.3(5). Los ángulos diedros de los tres ciclos fusionados indican que se encuentran formando un mismo plano ligeramente curvado. C(5)-C(15)-C(14)-N(2) = 173(2), C(5)-C(15)-C(9)-Ir = 172(5), C(13)-C(14)-N(2)-Ir = 175(3).

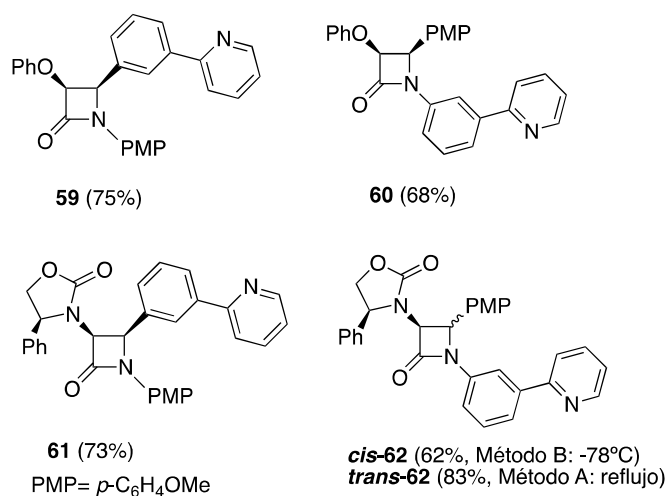
La reacción análoga de **56** con  $(\text{RhCp}^*\text{Cl}_2)_2$  y de **57** con ambos precursores metálicos de Ir y Rh, produjo mezclas de reacción complejas en las que los metalaciclos esperados, aunque pudieron detectarse en los espectros de  $^1\text{H}$  RMN, no pudieron aislarse puros.

Las  $\beta$ -lactamas **46-48**, **52**, **53** y **56-57** poseen o bien ambas posiciones *orto* del anillo aromático equivalentes, o tan solo un CH capaz de sufrir la inserción C-H. Con el fin de estudiar la regioselectividad del proceso de C-H activación se prepararon las 2-azetidinonas **59-62**. Las *cis*- $\beta$ -lactamas **59** y **61** nos permitieron estudiar la regioselectividad en 2-azetidinonas con un sustituyente 2-piridilo en la posición *meta* del anillo aromático unido a C4 de la  $\beta$ -lactama, mientras que los compuestos **60** y **62** tienen un sustituyente *m*-2-piridilo en el anillo aromático unido al *N*-lactámico.<sup>43</sup> La preparación de estas  $\beta$ -lactamas **59-62** se llevó a cabo desde las iminas **41a** (**59** y **61**) y



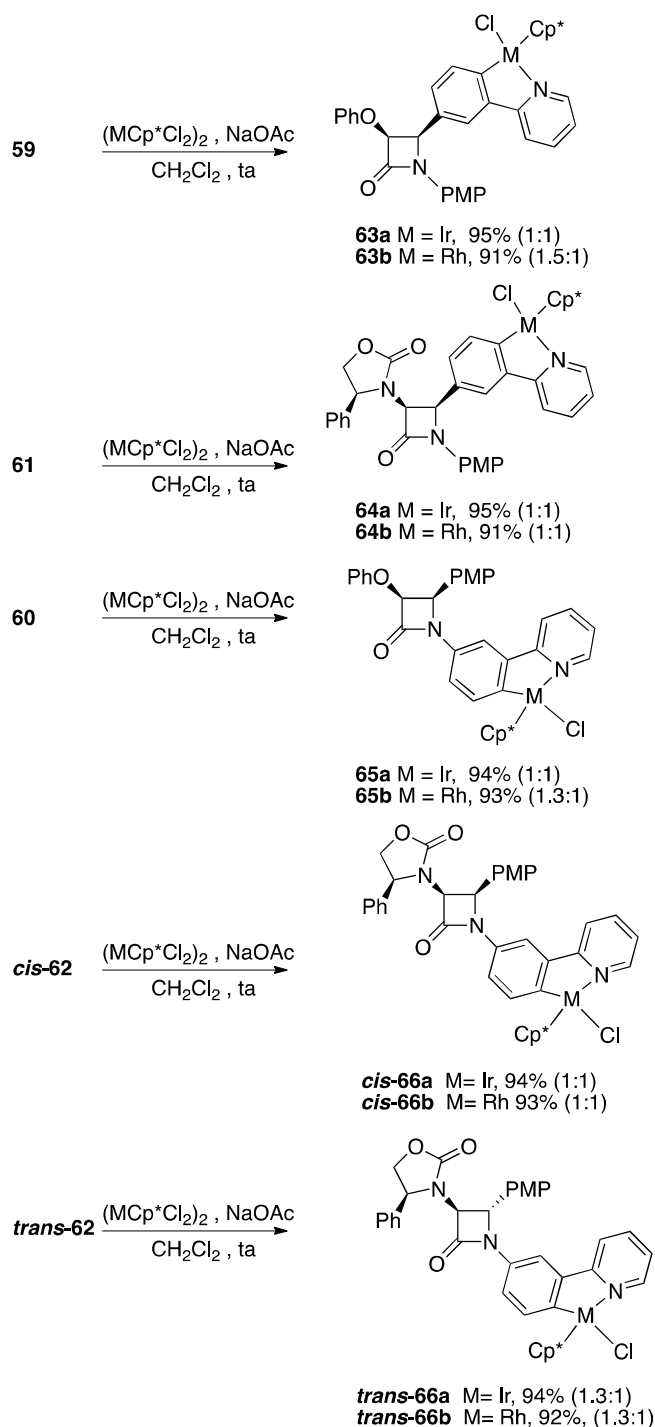
**43b (60 y 62)** siguiendo los métodos descritos en la parte experimental de este capítulo.

Los rendimientos y selectividades obtenidos se muestran en el Esquema II.6.



**Esquema II.6**

Las β-lactamas **59** y **61**, por tratamiento con (IrCp\*Cl<sub>2</sub>)<sub>2</sub> o (RhCp\*Cl<sub>2</sub>)<sub>2</sub> formaron los metalaciclos **63** y **64** como mezclas de diastereómeros 1:1 y con rendimientos prácticamente cuantitativos. De la misma forma, y desde **60** y **62**, se obtuvieron las metala-β-lactamas **65** y **66** (Esquema II.7).



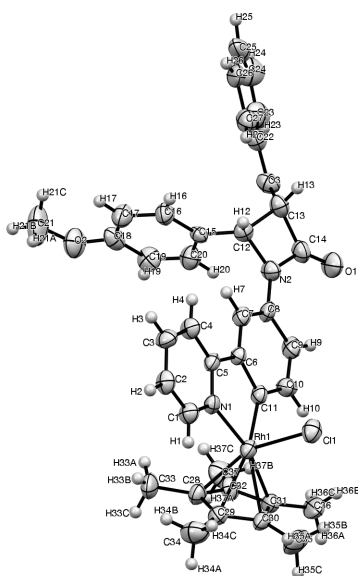
### Esquema II.7

Los metalaciclos **63-66** presentan en sus espectros de  $^1\text{H}$  RMN dos juegos de señales correspondientes a los H3 y H4 del anillo de  $\beta$ -lactama con constantes de acoplamiento características de  $\beta$ -lactamas *cis* ( $^3,4J = 4.5\text{--}5.2$  Hz cuando M = Ir y  $^3,4J = 4.6\text{--}5.1$  para M = Rh) lo que claramente apunta a la presencia de dos diastereómeros en el nuevo

centro asimétrico metálico. No obstante, también podría pensarse en la existencia de dos regioisómeros derivados de las dos posibles inserciones C–H ya que el anillo aromático que soporta la piridina tiene dos posiciones susceptibles de experimentar este proceso.

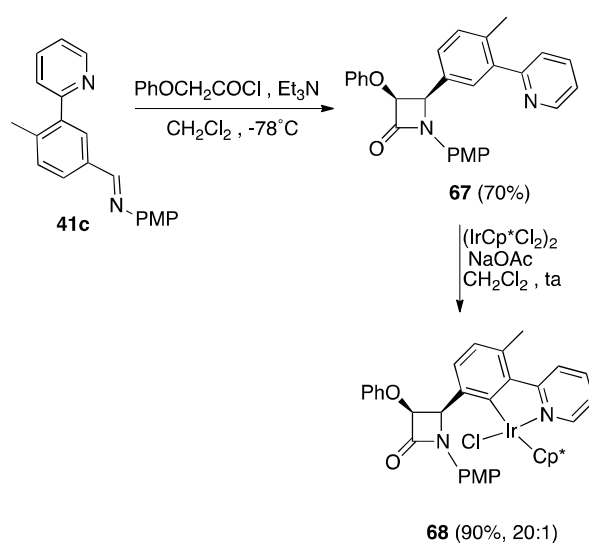
El análisis de los espectros de  $^1\text{H}$  RMN de estos compuestos muestra, en la mayoría de ellos, una señal aromática entre 7,52 y 7,98 ppm con una multiplicidad de doblete con  $J = 1,9\text{--}2,2$  Hz que sólo puede interpretarse como resultado de una inserción C–H exclusivamente en la posición *para* referida al anillo lactámico.

Además de este estudio por resonancia, se obtuvieron cristales del compuesto **65b** que fueron sometidos a un análisis por difracción de rayos X. En la Figura II.3 se muestra el diagrama ORTEP correspondiente donde puede verse claramente tanto la relación *cis* de los sustituyentes de la  $\beta$ -lactama como la inserción C–H única en la posición antes mencionada.



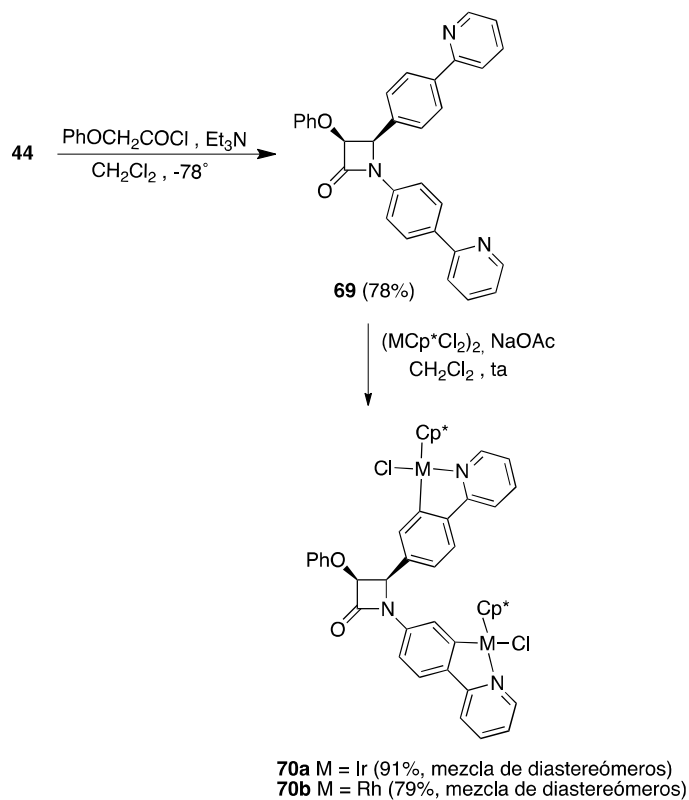
**Figura II.3** Diagrama ORTEP del complejo **65b** (probabilidad de elipsoides, 50%). Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad. Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) seleccionados: Rh–Cl = 2.405(1), Rh–N(1) = 2.065(4), Rh–C(11) = 1.973(8); N(1)–Ir–C(11) = 78.4(2). Los ángulos diedros de los tres ciclos fusionados indican que se encuentran formando un mismo plano ligeramente curvado. C(7)–C(6)–C(11)–Rh = 177.9(5), C(4)–C(5)–N(1)–Rh = 176.8(5), C(11)–C(6)–C(5)–Rh = 2.1(9).

Adicionalmente preparamos la  $\beta$ -lactama **67** desde la imina **41c** y cloruro de fenoxiacetilo como un único diastereómero *cis*, con un 71% de rendimiento. La reacción de esta  $\beta$ -lactama **67** con  $(\text{IrCp}^*\text{Cl}_2)_2$  produjo la metala- $\beta$ -lactama **68** con un 90% de rendimiento y como una mezcla 20:1 de diastereómeros (Esquema II.8). Dado que **67** sólo puede formar un posible metalaciclo, la comparación de los espectros de RMN de **68** con los de **63-66** corrobora la asignación anteriormente establecida para la regioquímica de estos compuestos.



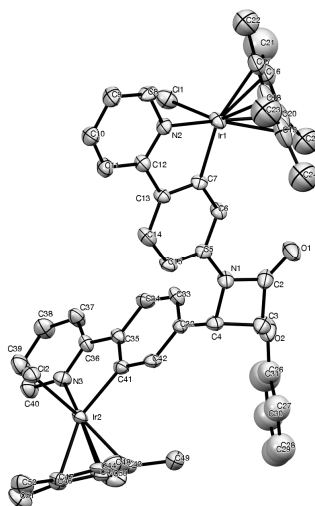
Esquema II.8

Finalmente se preparó, a partir de la imina **44** y cloruro de fenoxiacetilo, la  $\beta$ -lactama **69**, con un 78% de rendimiento y como un único diastereómero *cis*. Cuando **69** se hizo reaccionar con dos equivalentes de  $(\text{IrCp}^*\text{Cl}_2)_2$  o  $(\text{RhCp}^*\text{Cl}_2)_2$ , se obtuvieron las  $\beta$ -lactamas bimetalicas **70** como mezcla de todos los posibles diastereómeros. Esta mezcla no pudo separarse por ninguno de los métodos habituales de purificación pero demuestra que la metodología empleada puede emplearse para obtener fácilmente  $\beta$ -lactamas con más de un fragmento metálico en su estructura (Esquema II.9).



### Esquema II.9

La complejidad de los espectros de RMN de las mezclas diastereoméricas de los compuestos **70** nos llevó a realizar un análisis de rayos X de un monocristal del complejo **70a** para confirmar inequívocamente la estructura de estos compuestos bimetalicos. La Figura II.4 muestra el diagrama ORTEP de este compuesto.



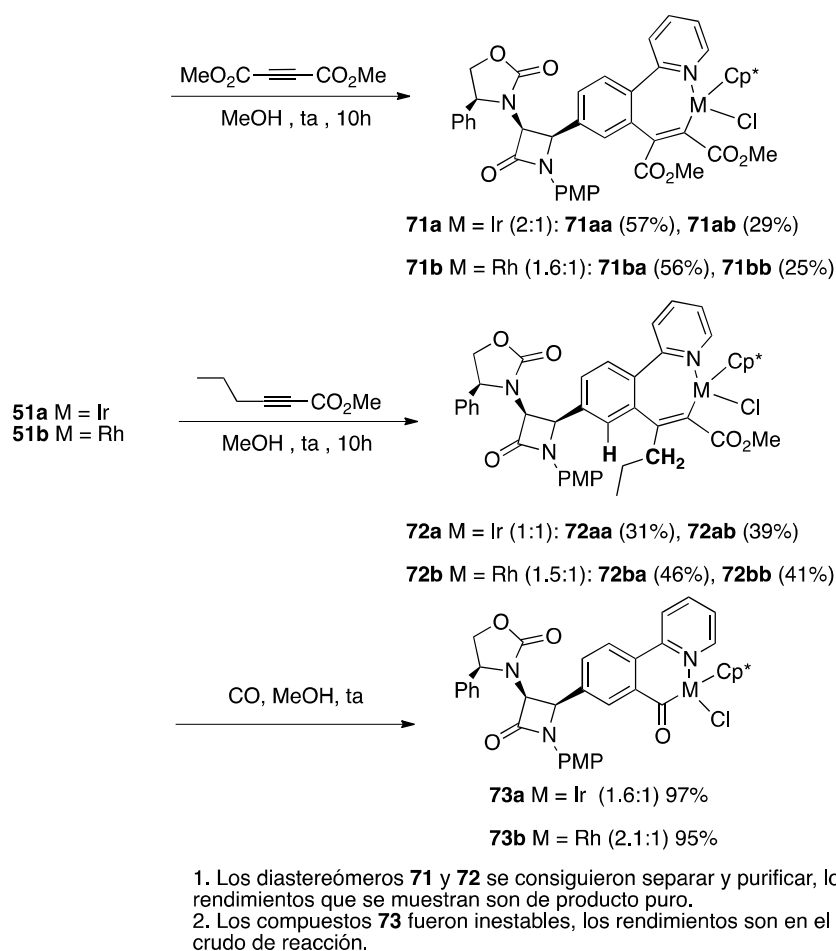
**Figura II.4** Diagrama ORTEP del complejo **70a** (probabilidad de elipsoides, 50%). Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad. Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) seleccionados: Ir(1)-Cl(1) = 2.406(3), Ir(1)-N(2) = 2.093(2), Ir(1)-C(7) = 2.047(7), Ir(2)-Cl(2) = 2.401(2), Ir(2)-N(3) = 2.087(6), Ir(2)-C(41) = 2.028(8); N(2)-Ir(1)-C(7) = 77.6(2), N(3)-Ir(2)-C(41) = 77.2(3). Los ángulos diedros de los tres ciclos fusionados indican que se encuentran formando un mismo plano ligeramente curvado. C(14)-C(13)-C(7)-Ir(1) = 179.9(6), C(11)-C(12)-N(2)-Ir(1) = 176.1(6), C(7)-C(13)-C(12)-N(2) = 1.8(9), C(37)-C(36)-N(3)-Ir(2) = 177.6(4), C(34)-C(35)-C(41)-Ir(2) = 179.9(6), C(41)-C(35)-C(36)-N(3) = 2.0(1).

Todos los compuestos obtenidos demuestran que es posible situar un sustituyente con un metal (Ir o Rh) a voluntad en las posiciones C3 o N1 del anillo de  $\beta$ -lactama y también simultáneamente en ambos, sin que este proceso afecte al propio anillo altamente reactivo. Los compuestos obtenidos son un tipo estructural no descrito previamente. Por ello son, en principio, susceptibles de comportarse como agentes antibacterianos, o ser activos frente a otro tipo de enfermedades. Teniendo esto en cuenta y pretendiendo aumentar la diversidad estructural de este tipo de compuestos, abordamos la posibilidad de realizar modificaciones estructurales una vez introducido el fragmento metálico, que no impliquen la pérdida de éste y en las que tampoco se vea afectado el anillo de 2-azetidinona.<sup>103</sup>

<sup>103</sup> Li, L.; Jiao, Y.; Brennessel, W. W.; Jones, W. D. *Organometallics*, **2010**, 29, 4593.

Las diferentes pruebas de reactividad se hicieron tomando como modelo el compuesto **51**. Así, mezclas diastereoméricas de **51a** y **51b** se hicieron reaccionar con acetilendicarboxilato de metilo en MeOH a temperatura ambiente para obtener una mezcla de dos compuestos con una proporción de isómeros 2:1 (**71a**, M = Ir) y 1.6:1 (**71b**, M = Rh). Los dos compuestos isoméricos de **71a** se separaron por cromatografía en columna de gel de sílice y se identificaron como los productos de inserción del alquino en el enlace M–C, siendo **71aa** el isómero mayoritario, (57%) y **71ab** el isómero minoritario, 29%. De la misma forma se obtuvieron los correspondientes isómeros **71ba** (isómero mayoritario, 56%) y **71bb** (isómero minoritario, 25%) derivados de rodio.

De la misma forma que se observó en los productos de partida, los datos espectroscópicos de estos compuestos confirman que son diastereómeros en el metal (Esquema II.10).



### Esquema II.10

La misma reacción se llevó a cabo entre **51a** y **51b** y 2-hexinoato de metilo, obteniéndose, en este caso, las metala-β-lactamas **72aa** y **72ab** (1:1) y **72ba** y **72bb** (1.5:1). La separación de estos diastereómeros por cromatografía en gel de sílice permitió aislar los isómeros puros **72aa** (31%) y **72ab** (39%), y **72ba** (mayoritario, 46%) y **72bb** (minoritario, 41%). La confirmación de una relación diastereomérica y no regioisomérica entre estos compuestos se llevó a cabo mediante experimentos nOe en cada uno de ellos. En todos los casos, cuando se irradió el protón aromático que se resalta en el Esquema II.10 (**72aa**: 7.59 ppm, **72ab**: 7.64 ppm, **72ba**: 7.63 y **72bb**: 7.71), se observó un efecto nOe positivo en los protones diastereotópicos del CH<sub>2</sub> marcado del grupo propilo (2.94-2.32 ppm).



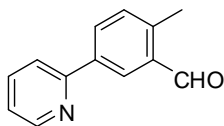
Finalmente, las metala- $\beta$ -lactamas **51** se disolvieron en MeOH y esta disolución se sometió a borboteo de CO con el fin de formar el correspondiente producto de inserción de monóxido de carbono en el enlace M–C. Tras 40 minutos de reacción se observó la desaparición de los productos de partida **51** y la formación de dos nuevos compuestos **73a** (1.6: 1 relación diastereomérica) y **73b** (2:1 relación diastereomérica). Estos nuevos compuestos resultaron ser inestables por lo que su purificación no pudo ser llevada a cabo. Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN de los crudos de reacción de **73a** y **73b** muestran la presencia de dos compuestos en los que no se ha incorporado ningún nuevo protón y que tienen el mismo número de señales que sus precursores **51**. El desplazamiento a menor campo de las señales características de grupos OMe, el protón H2 de la piridina o los protones lactámicos, apuntan a que ha ocurrido la deseada reacción de inserción de CO en el enlace M–C de **51**.

### II.3. Conclusiones

- Se ha preparado un nuevo tipo de metala- $\beta$ -lactamas desde precursores sencillos en tan solo tres pasos de reacción. Estos compuestos, no descritos previamente, se obtienen a partir de  $\beta$ -lactamas con un sustituyente de fenilpiridina en las posiciones C4, N1 o C4 y N1 simultáneamente, por reacción de activación C-H *N*-dirigida, en presencia de (MCp\*Cl<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (M = Ir, Rh) y NaOAc.
- Las reacciones transcurren en condiciones suaves y con rendimientos que van de buenos a excelentes. Las 2-azetidinonas de partida se preparan por reacción de Staudinger entre un cloruro de ácido y distintas iminas que porten en su estructura el fragmento de 2-fenilpiridina.
- Cuando se utiliza el derivado del ácido acético sustituido con una oxazolidinona de Evans se obtienen 2-azetidinonas enantioméricamente puras. La inserción del metal forma diastereómeros en el nuevo centro estereogénico metálico.
- Se ha realizado un estudio previo sobre la reactividad de las nuevas metala- $\beta$ -lactamas frente a alquinos y CO. Las inserciones en el enlace M-C se dan con excelentes rendimientos y de forma totalmente regioselectiva. De esta forma se puede incrementar la diversidad estructural de este nuevo tipo de compuestos metala- $\beta$ -lactámicos.

## II.4. Parte experimental

### Síntesis de 4-metil-3-(piridin-2-il)benzaldehído, **40c**

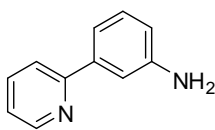


En un tubo sellado se disuelven 3-bromo-4-metilbenzaldehído<sup>100</sup> (0.75 g, 3.76 mmol), 2-(tri-*n*-butilestannil)piridina (1.94 g, 5.30 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.20 g, 0.19 mmol) en tolueno anhidro (90 mL), la mezcla se desgasifica por borboteo de Ar durante 5 min y se calienta a 100°C durante 36 h. La reacción se enfría a temperatura ambiente y el disolvente se elimina a presión reducida. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 8:2) se obtiene **40c** puro (0.62 g, 3.14 mmol, 84%), como un aceite marrón.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.99 (s, 1H), 8.70 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.90 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz), 7.84–7.71 (m, 2H), 7.42 (dd, 2H, *J* = 7.8, 3.5 Hz), 7.28–7.25 (m, 1H), 2.43 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 192.1, 158.8, 149.7, 143.8, 141.5, 136.8, 134.8, 131.9, 131.7, 129.3, 124.3, 122.5, 21.1. IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): ν = 1694 cm<sup>-1</sup>. HRMS EI calculado para (C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO) *m/z*: 196.0757 [M]<sup>+</sup>, encontrado 196.0766.

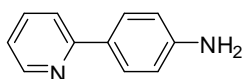
### Síntesis de las piridinilanilinas **42b** y **42c**<sup>101</sup>

Sobre una disolución de cloruro de isopropilmagnesio (2.0 M en THF, 5.1 mL, 10.30 mmol) se añade 2-bromopiridina (1.44 g, 9.10 mmol) gota a gota en un período de 30 min, manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. Transcurridas 3 h, se añade cloruro de zinc (0.7 M en THF, 16.4 mL, 11.50 mmol) gota a gota en un período de 40 min sin que la temperatura suba de 30°C. Se agita 1 h a temperatura ambiente y se añade vía cánula sobre otro matraz que contiene Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.08 g, 0.07 mmol, 0.8 mol%) y la correspondiente iodoanilina (1.60 g, 7.30 mmol). La reacción se refluje 24 h, se enfría a temperatura ambiente, se neutraliza con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (15 mL), se extrae con AcOEt (3 x 30 mL) y se lava con una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (30 mL) y con salmuera (15 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 9:1) se obtienen las correspondientes piridinilanilinas **42b** y **42c** analíticamente puras.

**3-(piridin-2-il)anilina, 42b**

Siguiendo el método general, a partir de 3-iodoanilina (1.60 g, 7.30 mmol), se obtiene **42b** pura (0.99 g, 5.90 mmol, 81%), como un aceite rojo.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.74 (d, 1H,  $J$  = 4.7 Hz), 7.74–7.70 (m, 2H), 7.46–7.38 (m, 2H), 7.31 (t, 1H,  $J$  = 7.7 Hz), 7.26–7.20 (m, 1H), 6.78 (d, 1H,  $J$  = 7.9 Hz), 3.42 (bs, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 157.5, 149.5, 147.2, 140.4, 136.8, 129.7, 122.2, 120.7, 117.1, 115.9, 113.6. IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\nu$  = 3300, 3150  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2$ )  $m/z$ : 171.0917 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ , encontrado 171.0922.

**4-(piridin-2-il)anilina, 42c**

Siguiendo el método general, a partir de 4-iodoanilina (1.60 g, 7.30 mmol), se obtiene **42c** pura (0.90 g, 5.29 mmol, 72%), como un sólido marrón.

Pf 96–98°C (AcOEt/Hex.).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.64–8.61 (m, 1H), 7.87–7.82 (m, 2H), 7.70–7.59 (m, 2H), 7.14–7.08 (m, 1H), 6.77–6.72 (m, 2H), 3.82 (bs, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 157.7, 149.7, 147.8, 136.9, 129.9, 128.3, 121.2, 119.6, 115.4. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  = 3300, 3150  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2$ )  $m/z$ : 171.0917 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ , encontrado 171.0920.

**Métodos generales para la preparación de las iminas 41, 43 y 44**

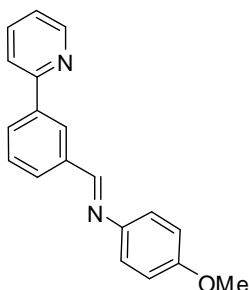
**Método A:** Una disolución de amina (1.00 mmol), el correspondiente aldehído (1.00 mmol) y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro en 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se agita durante 15 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo de imina obtenido no requiere purificación.

**Método B:** Una disolución de amina (1.00 mmol) y el correspondiente aldehído (1.00 mmol) en 2 mL de MeOH se agita a 50°C durante 3 h. La reacción se enfría a temperatura ambiente, el sólido se recupera por filtración y se la lava con MeOH frío (2 x 2 mL). El crudo de imina obtenido no requiere purificación.

**Método C:** Una disolución de amina (1.00 mmol) y el correspondiente aldehído (1.00 mmol) en 1.5 mL de tolueno anhidro se agita a 110°C durante 15 h en un tubo sellado

en presencia de 0.5 g de tamices moleculares activados.<sup>104</sup> La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con 3 mL de tolueno, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de imina obtenido no requiere purificación.

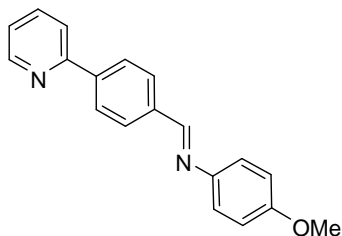
**(*E*)-4-metoxi-*N*-(3-(piridin-2-il)benciliden)anilina, 41a**



Siguiendo el método A, a partir de 4-metoxianilina (0.09 g, 0.75 mmol) y 3-(piridin-2-il)benzaldehído<sup>105</sup> **40a** (0.14 g, 0.75 mmol) disueltos en 1.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro, se obtiene la imina **41a** pura (0.20 g, 0.70 mmol, 93%), como un aceite marrón.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.73 (bd, 1H, *J* = 4.7 Hz), 8.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.98 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.85–7.75 (m, 2H), 7.58 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.29–7.26 (m, 1H), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.96 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 3.85 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 158.3, 158.1, 156.6, 149.7, 144.7, 139.9, 136.9, 136.8, 129.4, 129.2, 128.8, 127.2, 122.4, 122.2, 120.6, 114.3, 55.4. IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): ν = 1626 cm<sup>-1</sup>. HRMS EI calculado para (C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O) *m/z*: 288.1257 [M]<sup>+</sup>, encontrado 288.1257.

**(*E*)-4-metoxi-*N*-(4-(piridin-2-il)benciliden)anilina, 41b**

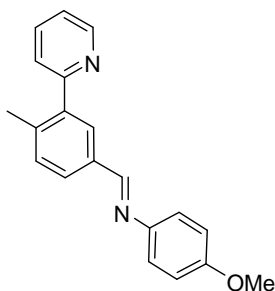


Siguiendo el método A, a partir de 4-metoxianilina (0.34 g, 2.70 mmol) y 4-(piridin-2-il)benzaldehído **40b** (0.50 g, 2.70 mmol) en 8 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro, se obtiene la imina **41b** pura (0.72 g, 2.50 mmol, 95%), como un sólido amarillo.

Pf 143–145 °C (AcOEt/Hex). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.74 (bd, 1H, *J* = 4.7 Hz), 8.54 (s, 1H), 8.12 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 8.00 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.79 (bs, 2H), 7.30–7.27 (m, 3H), 6.95 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 3.84 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 158.3, 157.7, 156.5, 149.7, 144.7, 141.5, 136.8, 128.9, 127.1, 122.5, 122.2, 120.7, 114.3, 55.4. IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): ν = 1619, 1580 cm<sup>-1</sup>. HRMS EI calculado para (C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O) *m/z*: 288.1257 [M]<sup>+</sup>, encontrado 288.1258.

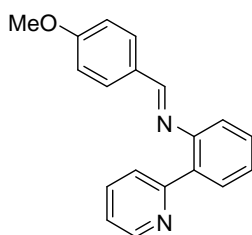
<sup>104</sup> Los tamices moleculares de 3 Å se activan por calefacción en una estufa a 140°C durante 12 h y enfriamiento bajo Ar hasta temperatura ambiente.

<sup>105</sup> M. A. Massa, D. P. Spangler, R. C. Durley, B. S. Hickory, D. T. Connolly, B. J. Witherbee, M. E. Smith, J. A. Sikorski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 1625.

**(E)-4-metoxi-N-(4-metil-3-(piridin-2-il)benciliden)anilina, 41c**

Siguiendo el método A, a partir de 4-metil-3-(piridin-2-il)benzaldehído **40c** (0.16 g, 0.82 mmol) y 4-metoxianilina (0.10 g, 0.82 mmol) en 2.0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro, se obtiene la imina **41c** pura (0.24 g, 0.79 mmol, 97%), como un aceite marrón.

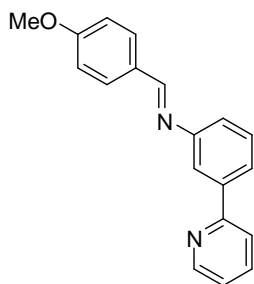
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.74–8.71 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.85 (dd, 1H, *J* = 7.9, 1.9 Hz), 7.77 (td, 1H, *J* = 7.9, 1.9 Hz), 7.47 (dt, 1H, *J* = 7.9, 1.1 Hz), 7.39 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.31–7.26 (m, 1H), 7.26–7.21 (m, 2H), 6.96–6.91 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.7, 158.5, 158.4, 149.6, 145.3, 141.2, 139.6, 136.6, 134.7, 131.6, 130.4, 128.5, 124.5, 122.5, 122.2, 114.7, 55.8, 20.8. IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): ν = 1623, 1585 cm<sup>-1</sup>. HRMS EI calculado para (C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N) *m/z*: 302.1414 [M]<sup>+</sup>, encontrado 302.1414.

**(E)-N-(4-metoxibenciliden)-2-(piridin-2-il)anilina, 43a**

Siguiendo el método C, a partir de 2-(piridin-2-il)anilina <sup>106</sup> **42a** (0.30 g, 1.79 mmol) y 4-metoxibenzaldehído (0.24 g, 1.79 mmol) en 1.5 mL de tolueno anhidro, se obtiene la imina **43a** pura (0.49 g, 1.68 mmol, 94%), como un aceite marrón.

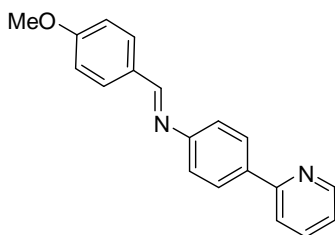
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.73–8.69 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H, *J* = 7.7, 1.7 Hz), 7.84–7.69 (m, 3H), 7.65 (td, 1H, *J* = 7.7, 1.9 Hz), 7.44 (td, 1H, *J* = 7.5, 1.7 Hz), 7.35 (td, 1H, *J* = 7.5, 1.4 Hz), 7.23–7.17 (m, 1H), 7.08 (dd, 1H, *J* = 7.8, 1.4 Hz), 7.00–6.96 (m, 2H), 3.88 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CHCl<sub>3</sub>): δ = 162.0, 159.5, 156.7, 150.0, 149.0, 134.9, 133.5, 130.4, 130.3, 129.4, 129.2, 125.9, 125.6, 121.3, 118.8, 114.0, 55.2. IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): ν = 1601 cm<sup>-1</sup>. HRMS EI calculado para (C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O) *m/z*: 288.1257 [M]<sup>+</sup>, encontrado 288.1256.

<sup>106</sup> T. Furuya, D. Benítez, E. Tkatchouk, A. E. Strom, P. Tang, W. A. Goddard III, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3793.

**(E)-N-(4-metoxibenciliden)-3-(piridin-2-il)anilina, 43b**

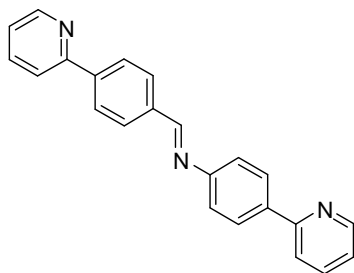
Siguiendo el método A, a partir de **42b** (0.18 g, 1.04 mmol) y 4-metoxibenzaldehído (0.14 g, 1.04 mmol) en 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro, se obtiene la imina **43b** pura (0.29 g, 0.99 mmol, 95%), como un aceite marrón.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.72 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz), 8.50 (s, 1H), 7.87–7.84 (m, 4H), 7.79–7.77 (m, 2H), 7.50 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.29–7.24 (m, 2H), 7.00 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 3.89 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 162.3, 160.0, 157.1, 152.8, 149.6, 140.3, 136.8, 130.6, 129.5, 129.2, 124.1, 122.2, 121.9, 120.7, 119.0, 114.2, 55.4. IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): ν = 1626, 1598 cm<sup>-1</sup>. HRMS EI calculado para (C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O) *m/z*: 288.1257 [M]<sup>+</sup>, encontrado 288.1256.

**N-(4-Metoxibenciliden)-4-(piridin-2-il)anilina, 43c**

Siguiendo el método B, a partir de **42c** (0.20 g, 1.17 mmol) y *p*-anisaldehído (0.16 g, 1.17 mmol) en 2.0 mL de MeOH, se obtiene la imina **43c** pura (0.30 g, 1.05 mmol, 90%), como un sólido amarillo.

Pf 96–98 °C (AcOEt–Hex). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.74 (bd, 1H, *J* = 4.7 Hz), 8.54 (s, 1H), 8.12 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 8.00 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.79 (bs, 2H), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.27 (bs, 1H), 6.95 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 3.84 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 162.3, 159.7, 156.9, 152.9, 149.5, 136.7, 136.5, 130.6, 129.1, 127.7, 121.8, 121.3, 120.1, 114.1, 55.4. IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): ν = 1581 cm<sup>-1</sup>. HRMS EI calculado para (C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O) *m/z*: 288.1257 [M]<sup>+</sup>, encontrado 288.1256.

**4-(piridin-2-il)-N-(4-(piridin-2-il)benciliden)anilina, 44**

Siguiendo el método A, a partir de **42c** (0.15 g, 0.88 mmol) y 4-(2-piridil)benzaldehído (0.16 g, 0.88 mmol) en 2.0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se obtiene la imina **44** pura (0.28 g, 0.83 mmol, 95%), como un sólido marrón.

Pf 211–213°C (AcOEt/Hex). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.75 (d, 1H, *J* = 4.8

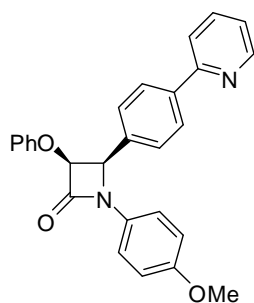
Hz), 8.71 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz), 8.58 (s, 1H), 8.15 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 8.06 (t, 4H,  $J = 8.8$  Hz), 7.85–7.72 (m, 4H), 7.37 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.32–7.17 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.9, 156.8, 156.4, 152.5, 149.8, 149.6, 142.0, 137.1, 136.8, 136.7, 136.5, 129.3, 127.7, 127.2, 122.6, 121.9, 121.4, 120.8, 120.2$ . IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\nu = 1582\text{ cm}^{-1}$ . MS EI calculado para ( $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3$ )  $m/z$ : 335.14  $[\text{M}]^+$ , encontrado 335.15.

### Métodos generales para la preparación de $\beta$ -lactamas

**Método A:** Una disolución de cloruro de ácido (1.50 mmol) en 5.0 mL de tolueno anhidro se añade gota a gota, vía cánula, a una disolución de la correspondiente imina (1.00 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.50 mmol) en 2.5 mL de tolueno anhidro, a reflujo, bajo Ar. La mezcla resultante se refluje durante 3 h. La reacción se diluye con 15 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lava con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) y con salmuera (10 mL). La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en gel de sílice (mezclas hexano-AcOEt) obteniendo las  $\beta$ -lactamas analíticamente puras.

**Método B:** Una disolución de cloruro de ácido (1.50 mmol) en 5.0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro se enfría a  $-78^\circ\text{C}$  en atmósfera de Ar. Se añade, gota a gota, una disolución de  $\text{Et}_3\text{N}$  (3.00 mmol) en 2.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La mezcla se agita 30 min a  $-78^\circ\text{C}$  y se añade, gota a gota, una disolución de la correspondiente imina (1.00 mmol) en 2.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Una vez terminada la adición se agita la reacción a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se neutraliza con 2 mL de MeOH, se diluye con 15 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lava con  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) y con salmuera (10 mL). La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en gel de sílice (mezclas hexano-AcOEt) obteniendo las  $\beta$ -lactamas analíticamente puras.

### ( $\pm$ )-*cis*-1-(4-metoxifenil)-3-fenoxi-4-(4-(piridin-2-il)fenil)azetidín-2-ona, **46**

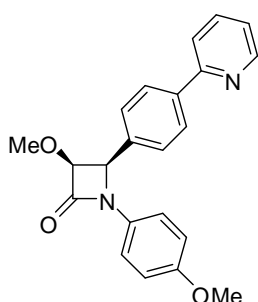


Siguiendo el método B, a partir de **41b** (0.40 g, 1.38 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.42 g, 4.14 mmol) y cloruro de fenoxiacetilo (0.22 g, 2.08 mmol), se obtiene un único isómero *cis* en el crudo de reacción. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 7:3) se obtiene la  $\beta$ -lactama **46** pura (0.45 g, 1.08 mmol, 78%), como un sólido blanco.



Pf 162–164°C (AcOEt/Hex).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.67 (d, 1H,  $J$  = 4.9 Hz), 7.94 (d, 2H,  $J$  = 8.3 Hz), 7.79–7.63 (m, 2H), 7.50 (d, 2H,  $J$  = 8.3 Hz), 7.35–7.32 (m, 2H), 7.26–7.13 (m, 3H), 6.91 (t, 1H,  $J$  = 7.2 Hz), 6.85–6.78 (m, 4H), 5.60 (d, 1H,  $J$  = 4.8 Hz), 5.42 (d, 1H,  $J$  = 4.8 Hz), 3.75 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 162.5, 157.0, 156.7, 156.6, 149.7, 139.8, 136.8, 133.6, 130.4, 129.3, 128.7, 127.0, 122.4, 122.3, 120.6, 119.0, 115.8, 114.4, 81.4, 62.0, 55.5. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  = 1740  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ )  $m/z$ : 423.1703  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , encontrado 423.1702.

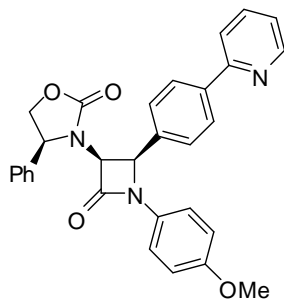
**(±)-*cis*-3-metoxi-1-(4-metoxifenil)-4-(4-(piridin-2-il)fenil)-azetidín-2-ona, 47**



Siguiendo el método B, a partir de la imina **41b** (0.30 g, 1.04 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.32 g, 3.12 mmol) y cloruro de metoxiacetilo (0.17 g, 1.56 mmol), se obtiene un único isómero *cis* en el crudo de reacción. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 7:3) se obtiene la  $\beta$ -lactama **47** pura (0.23 g, 0.62 mmol, 60%), como un sólido blanco.

Pf 148–150 °C (AcOEt–Hex).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.70 (d, 1H,  $J$  = 4.9 Hz), 8.02 (d, 2H,  $J$  = 8.4 Hz), 7.81–7.72 (m, 2H), 7.52 (d, 2H,  $J$  = 8.4 Hz), 7.32–7.25 (m, 3H), 6.79 (d, 2H,  $J$  = 9.0 Hz), 5.24 (d, 1H,  $J$  = 4.7 Hz), 4.87 (d, 1H,  $J$  = 4.7 Hz), 3.75 (s, 3H), 3.23 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 163.5, 156.3, 149.7, 139.7, 136.8, 134.2, 130.5, 128.4, 127.1, 122.3, 120.6, 118.8, 114.3, 114.2, 84.9, 61.6, 58.5, 55.4. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  = 1740  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ )  $m/z$ : 361.1547  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , encontrado 361.1546.

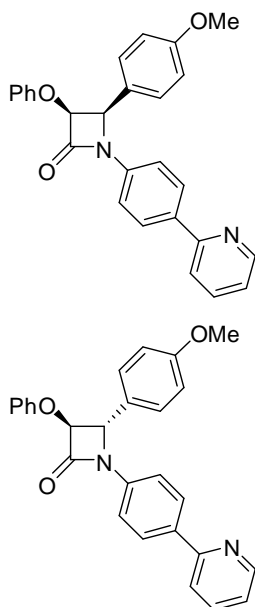
**(+)-*cis*-(*S*)-3-((3*S*,4*R*)-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-4-(4-(piridin-2-il)fenil)azetidín-3-il)-4-feniloxazolidín-2-ona, 48**



Siguiendo el método B, a partir de **41b** (0.42 g, 1.44 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.44 g, 4.32 mmol) y cloruro de (*S*)-(+)-2-oxo-4-fenil-3-oxazolidinacetilo **45** (0.52 g, 2.16 mmol), se obtiene un único isómero *cis* en el crudo de reacción. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 7:3) se obtiene la  $\beta$ -lactama **48** pura (0.54g, 1.09 mmol, 76%), como un sólido blanco.

Pf > 250 °C (CHCl<sub>3</sub>/Hex).  $[\alpha]_D^{25} = +80.0^\circ$  ( $c = 1.6$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.73$  (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz), 7.97 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.85–7.73 (m, 2H), 7.37–7.25 (m, 8H), 7.21–7.16 (m, 2H), 6.81 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 5.24 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz), 4.82 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz), 4.67 (dd, 1H,  $J = 8.9, 7.2$  Hz), 4.35 (t, 1H,  $J = 8.9$  Hz), 4.01 (dd, 1H,  $J = 8.9, 7.2$  Hz), 3.76 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 160.0, 157.2, 156.6, 156.4, 149.6, 137.0, 136.8, 133.5, 130.8, 129.4, 129.2, 128.0, 127.6, 127.3, 122.4, 120.6, 118.6, 114.3, 70.6, 63.0, 61.1, 59.5, 55.4$ . IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 1746$  cm<sup>-1</sup>. HRMS ESI calculado para (C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)  $m/z$ : 492.1918 [M+H]<sup>+</sup>, encontrado 492.1942.

**(±)-4-(4-metoxifenil)-3-fenoxi-1-(4-(piridin-2-il)fenil)azetidin-2-ona, 52**



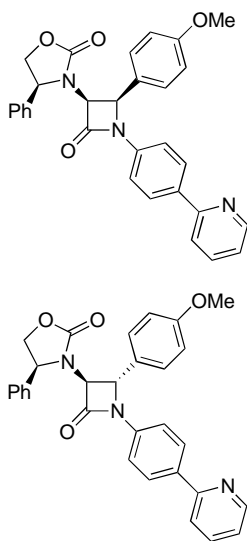
Seguendo el método B, a partir de **43c** (0.17 g, 0.59 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.18 g, 1.77 mmol) y cloruro de fenoxiacetilo (0.10 g, 0.89 mmol), se obtiene un crudo de reacción con una relación de isómeros *cis/trans* 3.5:1. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 7:3) se obtienen las β-lactamas *cis*-**52** (0.14 g, 0.33 mmol, 56%) y *trans*-**52** (0.02 g, 0.05 mmol, 8%), como sólidos blancos. Se recuperan también 37 mg (0.09 mmol, 15%) de la mezcla *cis/trans*.

**cis-52:** Pf 199–202°C (AcOEt/Hex). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.65$  (bd, 1H,  $J = 5.0$  Hz), 7.95–7.92 (m, 2H), 7.76–7.63 (m, 2H), 7.50–7.45 (m, 2H), 7.36–7.31 (m, 2H), 7.22–7.17 (m, 3H), 6.94 (t, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 6.86–6.81 (m, 4H), 5.59 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz), 5.43 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz), 3.77 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 163.2, 159.9, 157.0, 156.5, 149.6, 137.5, 136.7, 135.5, 129.4, 129.3, 127.7, 126.0, 124.2, 122.2, 122.0, 120.1, 117.9, 115.7, 113.9, 81.3, 61.8, 55.2$ . IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 1754$  cm<sup>-1</sup>. HRMS ESI calculado para (C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)  $m/z$ : 423.1703 [M+H]<sup>+</sup>, encontrado 423.1685.

**trans-52:** Pf 140–142°C (AcOEt/Hex). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.64$  (bd, 1H,  $J = 4.6$  Hz), 7.91 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 7.74–7.62 (m, 2H), 7.43 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 7.36 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 7.27 (t, 2H,  $J = 7.9$  Hz), 7.22–7.16 (m, 1H), 7.02 (t, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 6.97 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 6.89 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz), 5.14 (d, 1H,  $J = 1.6$  Hz), 5.04

(d, 1H,  $J = 1.6$  Hz), 3.84 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 162.6, 160.2, 157.0, 156.4, 149.6, 137.3, 136.7, 135.5, 129.6, 127.8, 127.6, 127.1, 122.2, 121.9, 120.0, 117.9, 115.3, 114.8, 87.4, 63.8, 55.3$ . IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1760\text{ cm}^{-1}$ . HRMS EI calculado para  $(\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3)$   $m/z$ : 422.1625  $[\text{M}]^+$ , encontrado 422.1626.

**(+)-(S)-3-((2R,3S)-2-(4-metoxifenil)-4-oxo-1-(4-(piridin-2-il)-fenil)-azetidín-3-il)-4-feniloxazolidín-2-ona, *cis*-53** y **(+)-(S)-3-((2S,3S)-2-(4-metoxifenil)-4-oxo-1-(4-(piridin-2-il)fenil)azetidín-3-il)-4-feniloxazolidín-2-ona, *trans*-53**



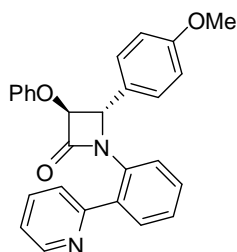
Seguendo el método B, a partir de la imina **43c** (0.15 g, 0.52 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.16 g, 1.56 mmol) y cloruro de (S)-(+)-2-oxo-4-fenil-3-oxazolidinacetilo **45** (0.13 g, 0.83 mmol), se obtiene un crudo de reacción con una relación de isómeros *cis/trans* 1:1.2. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 7:3) se obtienen las  $\beta$ -lactamas ***cis*-53** (0.08 g, 0.17 mmol, 33%) y ***trans*-53** (0.10 g, 0.20 mmol, 38%), como sólidos blancos. Se recuperan también 18 mg (0.04 mmol, 7%) de mezcla *cis/trans*.

***cis*-53**:  $\text{Pf} > 250\text{ }^\circ\text{C}$  ( $\text{CHCl}_3$ -Hex).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +67.2^\circ$  ( $c = 1.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.64$  (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz), 7.90 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.72–7.62 (m, 2H), 7.43–7.35 (m, 3H), 7.41 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 7.22–7.19 (m, 5H), 6.87 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 5.23 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz), 4.71 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz), 4.58 (dd, 1H,  $J = 8.8, 7.2$  Hz), 4.34 (t, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 4.02 (dd, 1H,  $J = 8.8, 7.2$  Hz), 3.82 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 160.7, 159.7, 157.0, 156.5, 149.6, 137.8, 136.7, 136.6, 135.4, 129.4, 129.3, 128.8, 127.6, 127.5, 124.0, 121.9, 120.1, 117.6, 114.2, 70.5, 62.9, 60.9, 59.7, 55.2$ . IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1755\text{ cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para  $(\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4)$   $m/z$ : 492.1918  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , encontrado 492.1930.

***trans*-53**:  $\text{Pf} > 250\text{ }^\circ\text{C}$  ( $\text{CHCl}_3$ -Hex).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +75.3^\circ$  ( $c = 1.4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.64$  (d, 1H,  $J = 4.7$  Hz), 7.84 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.72 (td, 1H,  $J = 7.6, 1.7$  Hz), 7.63 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.46–7.39 (m, 2H), 7.38–7.30 (m, 3H), 7.24–7.16 (m, 1H), 7.12 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.05 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 6.82 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 5.07 (dd, 1H,  $J = 9.0, 6.5$  Hz), 4.88 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 4.76 (t, 1H,  $J = 9.0$  Hz), 4.38 (dd, 1H,  $J = 9.0, 6.5$  Hz), 4.18 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 3.76 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75

MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 162.2, 159.9, 157.0, 156.4, 149.6, 137.8, 136.9, 136.8, 135.4, 129.7, 129.5, 127.6, 127.5, 127.3, 127.1, 121.9, 120.1, 117.8, 114.6, 70.2, 68.8, 60.6, 58.9, 55.3$ . IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1753 \text{ cm}^{-1}$ . HRMS EI calculado para ( $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ )  $m/z$ : 491.1840  $[\text{M}]^+$ , encontrado 491.1839.

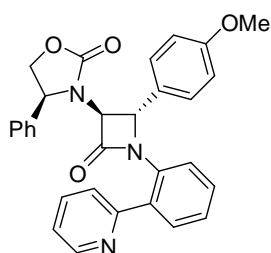
**( $\pm$ )-*trans*-4-(4-metoxifenil)-3-fenoxi-1-(2-(piridin-2-il)-fenil)azetidín-2-ona, 56**



Siguiendo el método A, a partir de la imina **43a** (0.10 g, 0.34 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.10 g, 1.02 mmol) y cloruro de fenoxiacetilo (0.06 g, 0.52 mmol), se obtiene un único isómero *trans* en el crudo de reacción. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 7:3) se obtiene la  $\beta$ -lactama **56** pura (0.06 g, 0.14 mmol, 41%), como un sólido marrón.

Pf 133–135 °C (AcOEt–Hex).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.68$  (d, 1H,  $J = 4.0$  Hz), 7.75 (td, 1H,  $J = 7.8, 1.9$  Hz), 7.69 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.41–7.35 (m, 3H), 7.31–7.17 (m, 4H), 7.03–6.95 (m, 3H), 6.79 (d, 4H,  $J = 8.8$  Hz), 5.00 (d, 1H,  $J = 1.8$  Hz), 4.61 (d, 1H,  $J = 1.8$  Hz), 3.78 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 163.6, 160.0, 157.4, 157.2, 149.1, 136.5, 133.9, 132.8, 131.3, 129.5, 129.2, 128.2, 127.2, 126.4, 124.3, 123.9, 122.2, 122.0, 115.5, 114.3, 87.0, 66.1, 55.2$ . IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1763 \text{ cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ )  $m/z$ : 423.1703  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , encontrado 423.1687.

**(+)-*trans*-(*S*)-3-((2*S*,3*S*)-2-(4-Metoxifenil)-4-oxo-1-(2-(piridin-2-il)fenil)azetidín-3-il)-4-feniloxazolidín-2-ona, 57**

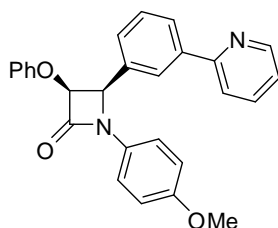


Siguiendo el método A, a partir de la imina **43a** (0.10 g, 0.36 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.12 g, 1.15 mmol) y cloruro de (*S*)-(+)-2-oxo-4-fenil-3-oxazolidinacetilo **45** (0.16 g, 0.65 mmol), se obtiene un único isómero *trans* en el crudo de reacción. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 6:4) se obtiene la  $\beta$ -lactama **57** pura (0.08 g, 0.16 mmol, 45%), como un sólido marrón.

Pf > 250 °C ( $\text{CHCl}_3$ –Hex).  $[\alpha]_D^{25} = +43.1^\circ$  ( $c = 1.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.51$  (d, 1H,  $J = 4.7$  Hz), 7.70 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.54–7.32 (m, 7H), 7.31–7.16 (m, 3H), 7.04 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 6.91 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 6.69 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz).

Hz), 4.96 (dd, 1H,  $J = 9.0, 6.4$  Hz), 4.75 (d, 1H,  $J = 2.7$  Hz), 4.66 (t, 1H,  $J = 8.9$  Hz), 4.30–4.13 (m, 2H), 3.70 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 162.5, 159.7, 157.4, 157.1, 148.9, 138.2, 136.4, 133.4, 132.4, 131.2, 129.5, 129.4, 128.8, 127.6, 127.4, 127.1, 125.9, 124.0, 122.0, 121.8, 114.1, 70.4, 67.4, 61.8, 58.6, 55.1$ . IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1739\text{ cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$ )  $m/z$ : 492.1918  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , encontrado 492.1907.

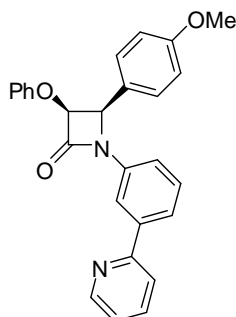
**( $\pm$ )-*cis*-1-(4-metoxifenil)-3-fenoxi-4-(3-(piridin-2-il)fenil)azetidin-2-ona, **59****



Siguiendo el método B, a partir de **41a** (0.13 g, 0.44 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.13 g, 1.32 mmol) y cloruro de fenoxiacetilo (0.07 g, 0.66 mmol), se obtiene un único isómero *cis* en el crudo de reacción. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 7:3) se obtiene la  $\beta$ -lactama **59** pura (0.14 g, 0.33 mmol, 75%), como un sólido blanco.

Pf 166–169°C (AcOEt/Hex).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.69$  (d, 1H,  $J = 4.7$  Hz), 8.01 (bs, 1H), 7.92 (dt, 1H,  $J = 7.1, 1.8$  Hz), 7.74 (td, 1H,  $J = 7.7, 1.9$  Hz), 7.66–7.59 (m, 1H), 7.49–7.40 (m, 2H), 7.40–7.31 (m, 2H), 7.28–7.20 (m, 1H), 7.19–7.10 (m, 2H), 6.88 (t, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 6.85–6.77 (m, 4H), 5.61 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz), 5.47 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz), 3.75 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 162.4, 156.8, 156.6, 156.4, 149.5, 139.4, 136.7, 133.3, 130.3, 129.2, 128.8, 128.5, 127.2, 126.7, 122.2, 122.0, 120.5, 118.8, 115.6, 114.3, 81.1, 62.0, 55.3$ . IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1752\text{ cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ )  $m/z$ : 423.1703  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , encontrado 423.1723.

**( $\pm$ )-*cis*-4-(4-metoxifenil)-3-fenoxi-1-(3-(piridin-2-il)fenil)azetidin-2-ona, **60****

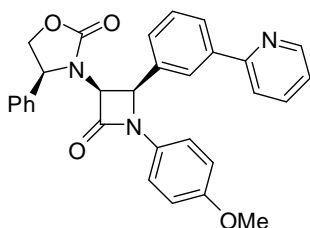


Siguiendo el método B, a partir de **43b** (0.07 g, 0.25 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.08 g, 0.75 mmol) y cloruro de fenoxiacetilo (0.05 g, 0.38 mmol), se obtiene un único isómero *cis* en el crudo de reacción. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 7:3) se obtiene la  $\beta$ -lactama **60** pura (0.07 g, 0.17 mmol, 68%), como un sólido blanco.

Pf 173–176°C (AcOEt/Hex).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.67$  (d, 1H,  $J = 4.7$  Hz), 8.09 (bs, 1H), 7.79–7.69 (m, 2H), 7.65 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 7.43–7.30 (m, 4H), 7.27–

7.13 (m, 3H), 6.94 (t, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 6.83 (d, 4H,  $J = 8.6$  Hz), 5.58 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz), 5.47 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz), 3.76 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 163.2, 159.8, 156.9, 156.5, 149.6, 140.5, 137.3, 136.7, 129.5, 129.4, 129.2, 124.2, 123.1, 122.4, 122.1, 120.7, 117.8, 116.1, 115.7, 113.8, 81.2, 61.7, 55.1$ . IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1754\text{ cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ )  $m/z$ : 423.1703  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , encontrado 423.1724.

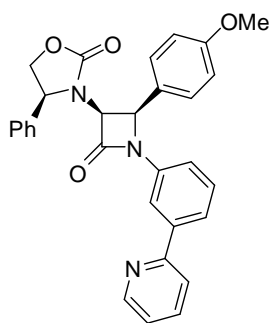
**(+)-*cis*-(*S*)-3-((3*S*,4*R*)-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-4-(3-(piridin-2-il)fenil)azetidín-3-il)-4-feniloxazolidín-2-ona, **61****



Siguiendo el método B, a partir de **41a** (0.25 g, 0.87 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.26 g, 2.61 mmol) y cloruro de (*S*)-(+)-2-oxo-4-fenil-3-oxazolidinacetilo **45** (0.31 g, 1.30 mmol), se obtiene un único isómero *cis* en el crudo de reacción. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 7:3) se obtiene la  $\beta$ -lactama **61** pura (0.31g, 0.63 mmol, 73%), como un sólido blanco.

Pf 203–205°C ( $\text{CHCl}_3/\text{Hex}$ ).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +100.6^\circ$  ( $c = 1.8$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.69$  (d, 1H,  $J = 4.7$  Hz), 8.03 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz), 7.96 (bs, 1H), 7.76–7.73 (m, 2H), 7.44 (t, 1H,  $J = 7.7$  Hz), 7.35–7.12 (m, 9H), 6.75 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 5.25 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz), 4.73 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz), 4.58 (dd, 1H,  $J = 8.8, 7.1$  Hz), 4.24 (t, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 3.95 (dd, 1H,  $J = 8.8, 7.1$  Hz), 3.72 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.9, 156.8, 156.4, 156.2, 149.4, 139.6, 136.9, 136.5, 133.1, 130.7, 129.3, 129.2, 129.1, 128.0, 127.3, 127.0, 125.9, 122.3, 120.8, 118.4, 114.1, 70.2, 62.7, 61.2, 59.5, 55.2$ . IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1753\text{ cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$ )  $m/z$ : 492.1918  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , encontrado 492.1941.

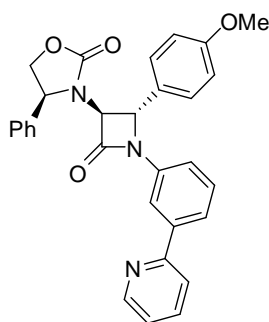
**(+)-*cis*-(*S*)-3-((2*R*,3*S*)-2-(4-metoxifenil)-4-oxo-1-(3-(piridin-2-il)fenil)azetidín-3-il)-4-feniloxazolidín-2-ona, *cis*-**62****



Siguiendo el método B, a partir de **43b** (0.34 g, 1.18 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.36 g, 3.54 mmol) y cloruro de (*S*)-(+)-2-oxo-4-fenil-3-oxazolidinacetilo **45** (0.42 g, 1.77 mmol), se obtiene un único isómero *cis* en el crudo de reacción. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 7:3) se obtiene la  $\beta$ -lactama *cis*-**62** pura (0.36 g, 0.73 mmol, 62%), como un sólido blanco.

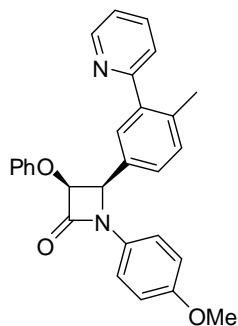
Pf 231–233°C (CHCl<sub>3</sub>/Hex).  $[\alpha]_D^{25} = +80.6$  ( $c = 0.15$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.64$  (d, 1H,  $J = 4.2$  Hz), 8.00 (bs, 1H), 7.77–7.70 (m, 2H), 7.65 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.39–7.16 (m, 10H), 6.87 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 5.28 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz), 4.74 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz), 4.60 (dd, 1H,  $J = 8.8, 7.1$  Hz), 4.35 (t, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 4.03 (dd, 1H,  $J = 8.8, 7.1$  Hz), 3.83 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 160.8, 159.6, 157.1, 156.6, 149.6, 140.5, 137.7, 136.8, 136.7, 129.5, 129.4, 129.2, 128.8, 127.5, 124.1, 123.1, 122.4, 120.8, 117.6, 115.8, 114.2, 70.5, 62.8, 60.9, 59.6, 55.2$ . IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 1753$  cm<sup>-1</sup>. HRMS ESI calculado para (C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)  $m/z$ : 492.1918 [M+H]<sup>+</sup>, encontrado 492.1930.

**(+)-*trans*-(*S*)-3-((2*S*,3*S*)-2-(4-metoxifenil)-4-oxo-1-(3-(piridin-2-il)fenil)azetidín-3-il)-4-feniloxazolidín-2-ona, *trans*-62**



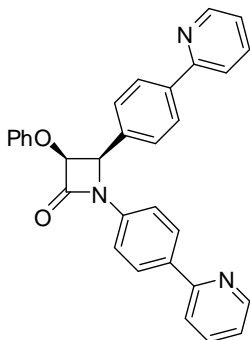
Siguiendo el método A, a partir de **43b** (0.16 g, 0.56 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.17 g, 1.68 mmol) y cloruro de (*S*)-(+)-2-oxo-4-fenil-3-oxazolidinacetilo **45** (0.21 g, 0.90 mmol), se obtiene un único isómero *trans* en el crudo de reacción. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 7:3) se obtiene la β-lactama ***trans*-62** pura (0.23 g, 0.47 mmol, 83%), como un sólido blanco.

Pf 235–237°C (CHCl<sub>3</sub>/Hex).  $[\alpha]_D^{25} = +51.8^\circ$  ( $c = 0.4$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.67$  (d, 1H,  $J = 4.7$  Hz), 7.89 (bs, 1H), 7.77–7.70 (m, 2H), 7.59 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.47–7.19 (m, 7H), 7.09 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 6.86–6.76 (m, 3H), 5.07 (dd, 1H,  $J = 9.0, 6.4$  Hz), 4.88 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 4.77 (t, 1H,  $J = 9.0$  Hz), 4.38 (dd, 1H,  $J = 9.0, 6.4$  Hz), 4.24 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 3.77 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 162.3, 159.9, 157.1, 156.5, 149.7, 140.4, 137.9, 136.8, 136.7, 129.7, 129.5, 129.3, 127.6, 127.5, 127.2, 123.2, 122.4, 120.6, 117.5, 116.5, 114.6, 70.2, 68.7, 60.6, 59.0, 55.3$ . IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 1755$  cm<sup>-1</sup>. HRMS ESI calculado para (C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)  $m/z$ : 492.1918 [M+H]<sup>+</sup>, encontrado 492.1926.

**(±)-*cis*-1-(4-metoxifenil)-4-(4-metil-3-(piridin-2-il)fenil)-3-fenoxiazetidín-2-ona, 67**

Siguiendo el método B, a partir de **41c** (0.16 g, 0.52 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.16 g, 1.56 mmol) y cloruro de fenoxiacetilo (0.13 g, 0.78 mmol), se obtiene un único isómero *cis* en el crudo de reacción. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 7:3) se obtiene la β-lactama **67** pura (0.16 g, 0.36 mmol, 70%), como un sólido blanco.

Pf 144–146°C (AcOEt/Hex). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.66 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 7.70 (td, 1H, *J* = 7.8, 1.9 Hz), 7.41–7.29 (m, 4H), 7.26–7.11 (m, 5H), 6.92 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 6.84 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz), 6.79 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 3.73 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 162.8, 159.8, 157.3, 156.8, 149.3, 140.6, 136.9, 136.6, 131.3, 130.7, 130.5, 129.9, 129.6, 128.1, 124.4, 122.4, 122.1, 119.3, 116.1, 114.7, 81.4, 62.2, 55.7, 20.4. IR (CHCl<sub>3</sub>): ν = 1752 cm<sup>-1</sup>. HRMS ESI calculado para (C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) *m/z*: 437.1860 [M+H]<sup>+</sup>, encontrado 437.1873.

**(±)-*cis*-3-fenoxi-1,4-bis(4-(piridin-2-il)fenil)azetidín-2-ona, 69**

Siguiendo el método B, a partir de **44** (0.09 g, 0.27 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.08 g, 0.81 mmol) y cloruro de fenoxiacetilo (0.04 g, 0.40 mmol), se obtiene un crudo de reacción con una relación de isómeros *cis/trans* 9:1. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 7:3) se obtiene la β-lactama *cis*-**69** pura (0.10 g, 0.21 mmol, 79%), como un sólido blanco y 0.02 g (0.04 mmol, 15%) de la mezcla *cis/trans*.

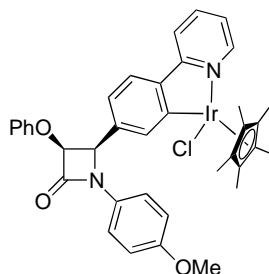
*cis*-**69**: Pf 145–148°C (AcOEt/Hex). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.67 (m, 2H), 7.99–7.90 (m, 4H), 7.73–7.67 (m, 4H), 7.55–7.48 (m, 4H), 7.27–7.16 (m, 4H), 6.93 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 6.85 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 5.66 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz), 5.53 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 163.1, 156.9, 156.6, 156.3, 149.6, 149.5, 139.7, 137.4, 136.9, 136.8, 135.5, 133.3, 129.3, 128.6, 127.8, 127.0, 122.3, 122.0, 120.6, 120.2, 117.9, 115.7, 81.4, 62.0. IR (CHCl<sub>3</sub>): ν = 1743 cm<sup>-1</sup>. HRMS ESI calculado para (C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) *m/z*: 470.1863 [M+H]<sup>+</sup>, encontrado 470.1883.



### Método general para la preparación de los complejos ciclometalados

Una disolución de  $[\text{MCp}^*\text{Cl}_2]_2$  ( $\text{M} = \text{Ir}, \text{Rh}$ )<sup>107</sup> (10  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{AcONa}$  (47  $\mu\text{mol}$ ) y la correspondiente  $\beta$ -lactama (20  $\mu\text{mol}$ ) en 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se agita a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se filtra a través de una fina capa de celita y el disolvente se elimina a presión reducida. El sólido obtenido se disuelve en la mínima cantidad de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se precipita con hexano y se filtra, obteniendo los complejos puros. La relación de diastereómeros se determina por  $^1\text{H}$  NMR mediante integración de señales bien resueltas correspondientes a cada uno de los diastereómeros, se indica el isómero mayoritario como  $[\text{M}]$  y el minoritario como  $[\text{m}]$ . Para mezclas altamente enriquecidas, se listan las señales más intensas de  $^{13}\text{C}$  observadas, correspondientes al isómero mayoritario. En ciertos casos, se registran los espectros de  $^1\text{H}$  NMR a  $50^\circ\text{C}$  en benceno- $d_6$  para observar las constantes de acoplamiento de los protones del anillo de 2-azetidiona. En todos los casos la separación de los diastereómeros no fue posible bajo ninguna de las condiciones utilizadas, incluyendo cromatografía, cristalización o disgregación.

### Complejo de Iridio 49a



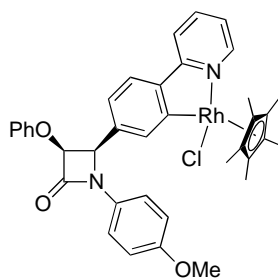
Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **46** (40.0 mg, 94  $\mu\text{mol}$ ),  $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (37.0 mg, 47  $\mu\text{mol}$ ) y  $\text{NaOAc}$  (18.3 mg, 222  $\mu\text{mol}$ ) en 5.0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 1.8:1 de **49a** (69.0 mg, 88  $\mu\text{mol}$ , 93%), como un sólido amarillo.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.72–8.59 (m, 2H,  $[\text{M}+\text{m}]$ ), 7.88 (d, 1H,  $[\text{m}]$ ,  $J$  = 1.8 Hz), 7.81 (d, 1H,  $[\text{M}]$ ,  $J$  = 1.7 Hz), 7.79–7.69 (m, 2H,  $[\text{M}+\text{m}]$ ), 7.66–7.52 (m, 4H,  $[\text{M}+\text{m}]$ ), 7.42–7.32 (m, 4H,  $[\text{M}+\text{m}]$ ), 7.24–7.12 (m, 4H,  $[\text{M}+\text{m}]$ ), 7.10–7.02 (m, 4H,  $[\text{M}+\text{m}]$ ), 6.98–6.85 (m, 6H,  $[\text{M}+\text{m}]$ ), 6.82–6.73 (m, 4H,  $[\text{M}+\text{m}]$ ), 5.66 (d, 1H,  $[\text{M}]$ ,  $J$  = 4.9 Hz), 5.55 (d, 1H,  $[\text{m}]$ ,  $J$  = 4.9 Hz), 5.44 (d, 1H,  $[\text{M}]$ ,  $J$  = 4.9 Hz), 5.41 (d, 1H,  $[\text{m}]$ ,  $J$  = 4.9 Hz), 3.72 (s, 3H,  $[\text{m}]$ ), 3.71 (s, 3H,  $[\text{M}]$ ), 1.63 (s, 15H,  $[\text{m}]$ ), 1.55 (s, 15H,  $[\text{M}]$ ).  
 $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 167.0, 166.9, 163.8, 163.7, 163.3, 163.1, 157.9, 157.8, 156.8, 156.7, 151.7, 151.6, 145.0, 144.9, 137.4, 137.3, 135.9, 135.4, 135.0,

<sup>107</sup> (a) Kang, J. W.; Moseley, K.; Maitlis, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5970. (b) White, C.; Yates, A.; Maitlis, P. M. *Inorg. Synth.* **1992**, *29*, 228.

134.8, 130.9, 130.9, 129.7, 129.6, 124.1, 124.0, 122.9, 122.5, 122.3, 121.9, 119.6, 119.5, 119.4, 116.6, 116.0, 114.7, 88.9, 88.8, 82.6, 81.5, 63.2, 62.6, 55.8, 55.7, 9.2, 9.1. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  = 1751 cm<sup>-1</sup>. HRMS ESI calculado para (C<sub>37</sub>H<sub>36</sub>IrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)  $m/z$ : 749.2352 [M-Cl]<sup>+</sup>, encontrado 749.2369.

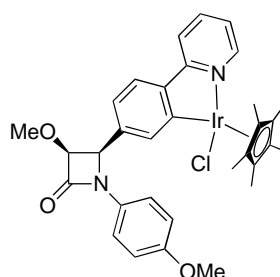
### Complejo de Rodio 49b



Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **46** (20.0 mg, 47  $\mu$ mol), [RhCp\*Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (14.6 mg, 23  $\mu$ mol) y NaOAc (9.3 mg, 113  $\mu$ mol) en 2.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 1.7:1 de **49b** (29.9 mg, 43  $\mu$ mol, 92%), como un sólido naranja.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.72 (d, 2H, [M+m],  $J$  = 5.5 Hz), 7.89 (d, 1H, [m],  $J$  = 1.7 Hz), 7.82 (d, 1H, [M],  $J$  = 1.7 Hz), 7.77–7.65 (m, 4H, [M+m]), 7.60–7.47 (m, 2H, [M+m]), 7.44–7.31 (m, 4H, [M+m]), 7.25–7.05 (m, 8H, [M+m]), 7.01–6.86 (m, 6H, [M+m]), 6.80–6.76 (m, 4H, [M+m]), 5.68 (d, 1H, [M],  $J$  = 4.9 Hz), 5.56 (d, 1H, [m],  $J$  = 4.9 Hz), 5.46 (d, 1H, [M],  $J$  = 4.9 Hz), 5.41 (d, 1H, [m],  $J$  = 4.9 Hz), 3.73 (s, 3H, [m]), 3.72 (s, 3H, [M]), 1.58 (s, 15H, [m]), 1.51 (s, 15H, [M]). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 178.7 (d,  $J_{C-Rh}$  = 32.1 Hz), 164.8, 164.7, 164.7, 164.6, 162.9, 162.7, 157.5, 157.4, 156.5, 156.3, 151.3, 151.2, 144.1, 144.0, 137.1, 137.0, 136.6, 135.9, 134.3, 134.0, 130.4, 130.4, 129.3, 129.3, 123.3, 123.2, 123.1, 122.3, 122.2, 121.9, 119.3, 119.2, 119.2, 119.0, 116.2, 115.6, 114.4, 114.3, 95.9 (d,  $J_{C-Rh}$  = 6.3 Hz), 95.8 (d,  $J_{C-Rh}$  = 6.1 Hz), 82.1, 81.1, 62.9, 62.3, 55.4, 55.3, 9.1, 9.0. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  = 1750 cm<sup>-1</sup>. HRMS ESI calculado para (C<sub>37</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Rh)  $m/z$ : 659.1775 [M-Cl]<sup>+</sup>, encontrado 659.1784.

### Complejo de Iridio 50a

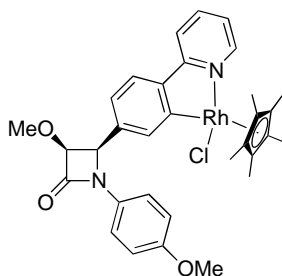


Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **47** (10.0 mg, 27  $\mu$ mol), [IrCp\*Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (11.0 mg, 13  $\mu$ mol) y NaOAc (5.0 mg, 61  $\mu$ mol) en 1.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 1.2:1 de **50a** (20.0 mg, 26  $\mu$ mol, 95%), como un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.70 (d, 2H, [M+m],  $J$  = 5.8 Hz), 7.90–7.74 (m, 4H,

[M+m]), 7.74–7.54 (m, 4H, [M+m]), 7.34 (d, 4H, [M+m],  $J = 8.6$  Hz), 7.17–6.96 (m, 4H, [M+m]), 6.89–6.68 (m, 4H, [M+m]), 5.24 (d, 1H, [M],  $J = 4.8$  Hz), 5.20 (d, 1H, [m],  $J = 4.5$  Hz), 4.90 (d, 1H, [M],  $J = 4.8$  Hz), 4.85 (d, 1H, [m],  $J = 4.5$  Hz), 3.73 (s, 6H, [M+m]), 3.27 (s, 3H, [M]), 3.18 (s, 3H, [m]), 1.66 (s, 15H, [m]), 1.62 (s, 15H, [M]).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 166.7, 163.9, 163.9, 163.4, 163.3, 156.3, 156.2, 151.3, 144.6, 144.5, 137.0, 137.0, 135.5, 135.3, 135.2, 135.2, 130.9, 130.8, 123.8, 123.7, 122.5, 121.9, 121.4, 119.1, 118.9, 114.3, 88.6, 88.5, 85.1, 85.0, 62.4, 61.9, 60.4, 58.4, 58.3, 55.4, 55.4, 8.8$ . IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1745\text{ cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{IrN}_2\text{O}_3$ )  $m/z$ : 687.2195  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , encontrado 687.2229.

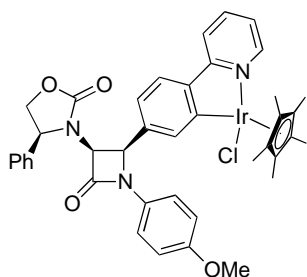
### Complejo de Rodio 50b



Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **47** (18.0 mg, 50  $\mu\text{mol}$ ),  $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (15.4 mg, 30  $\mu\text{mol}$ ) y NaOAc (9.7 mg, 100  $\mu\text{mol}$ ) en 1.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 1:1 de **50b** (28.5 mg, 40  $\mu\text{mol}$ , 90%), como un sólido naranja.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.74$  (d, 2H,  $J = 5.6$  Hz), 7.84 (dd, 2H,  $J = 6.7, 1.7$  Hz), 7.80–7.66 (m, 4H), 7.60 (dd, 2H,  $J = 9.1, 8.0$  Hz), 7.42–7.29 (m, 4H), 7.20–7.00 (m, 4H), 6.75–6.72 (m, 4H), 5.25 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz), 5.21 (d, 1H,  $J = 4.7$  Hz), 4.92 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz), 4.86 (d, 1H,  $J = 4.7$  Hz), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.62 (s, 15H), 1.57 (s, 15H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 178.5$  (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 32.3$  Hz), 178.4 (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 32.3$  Hz), 164.7, 163.9, 163.8, 156.3, 156.2, 151.3, 144.1, 144.0, 137.1, 137.1, 136.4, 136.3, 134.9, 134.7, 130.8, 130.7, 123.3, 123.2, 122.6, 122.2, 122.1, 119.3, 118.9, 114.3, 95.9 (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 6.3$  Hz), 95.9 (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 6.3$  Hz), 85.1, 85.0, 62.4, 61.9, 58.5, 58.4, 55.4, 55.4, 9.0. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1746\text{ cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{Rh}$ )  $m/z$ : 597.1619  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , encontrado 597.1638.

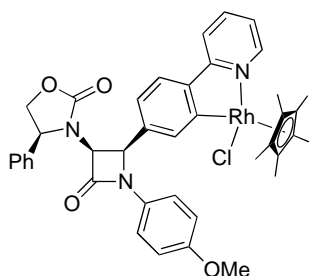
### Complejo de Iridio **51a**



Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **48** (30.0 mg, 61  $\mu$ mol),  $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (24.3 mg, 30  $\mu$ mol) y NaOAc (11.6 mg, 142  $\mu$ mol) en 3.0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 3.3:1 de **51a** (49.0 mg, 57  $\mu$ mol, 94%), como un sólido amarillo.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, benceno- $d_6$ , 25°C):  $\delta$  = 8.50 (d, 1H, [m],  $J$  = 5.9 Hz), 8.45 (d, 1H, [M],  $J$  = 5.7 Hz), 8.17 (d, 1H, [m],  $J$  = 1.7 Hz), 7.79 (bs, 1H, [M]), 7.68 (d, 2H, [M],  $J$  = 9.0 Hz), 7.49–7.35 (m, 5H, [M+m]), 7.33–7.21 (m, 3H, [M+m]), 7.20–7.00 (m, 7H, [M+m]), 6.98–6.91 (m, 3H, [m]), 6.87 (t, 2H, [M+m],  $J$  = 7.8 Hz), 6.71 (d, 2H, [M],  $J$  = 9.0 Hz), 6.62 (d, 2H, [m],  $J$  = 9.0 Hz), 6.50–6.36 (m, 2H, [M+m]), 4.73 (t, 1H, [M],  $J$  = 8.4 Hz), 4.68 (d, 1H, [m],  $J$  = 5.2 Hz), 4.60 (d, 1H, [M],  $J$  = 5.2 Hz), 4.56 (bd, 1H, [m],  $J$  = 5.2 Hz), 4.32 (bd, 2H, [M+m],  $J$  = 5.2 Hz), 4.06 (t, 2H, [M+m],  $J$  = 8.5 Hz), 3.45–3.37 (m, 2H, [M+m]), 3.28 (s, 3H, [M]), 3.24 (s, 3H, [m]), 1.51 (s, 15H, [M]), 1.48 (s, 15H, [m]).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, benceno- $d_6$ , 25°C):  $\delta$  = 167.1, 164.6, 163.5, 160.6, 160.1, 158.0, 157.0, 156.7, 156.6, 151.7, 151.4, 145.4, 138.5, 138.5, 138.0, 137.4, 137.4, 136.2, 135.6, 135.6, 135.3, 132.8, 132.3, 129.4, 128.1, 124.6, 124.4, 122.6, 122.4, 122.3, 122.0, 119.4, 119.1, 119.0, 114.8, 114.7, 88.8, 88.7, 70.6, 70.3, 64.7, 63.7, 61.9, 61.7, 59.8, 55.1, 8.9. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  = 1758  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para  $(\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{IrN}_3\text{O}_4)$   $m/z$ : 818.2567  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , encontrado 818.2624.

### Complejo de Rodio **51b**

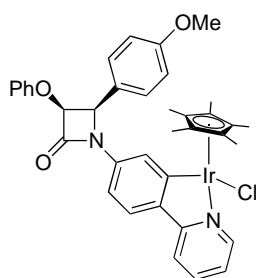


Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **48** (31.5 mg, 64  $\mu$ mol),  $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (19.8 mg, 32  $\mu$ mol) y NaOAc (12.4 mg, 151  $\mu$ mol) en 3.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 3.6:1 de **51b** (45.0 mg, 59  $\mu$ mol, 92%), como un sólido naranja.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, benceno- $d_6$ , 50 °C):  $\delta$  = 8.52 (bd, 1H, [m],  $J$  = 5.2 Hz), 8.47 (bd, 1H, [M],  $J$  = 5.4 Hz), 8.19 (d, 1H, [m],  $J$  = 1.7 Hz), 7.77 (d, 1H, [M],  $J$  = 1.5 Hz), 7.70–7.65 (m, 2H, [M]), 7.50–7.24 (m, 9H, [M+m]), 7.24–6.78 (m, 10H, [M+m]), 6.77–6.66 (m, 3H, [M+m]), 6.63 (d, 2H, [m],  $J$  = 9.0 Hz), 6.58–6.51 (m, 1H, [m]), 6.50–6.45 (m,

1H, [M]), 4.82 (t, 1H, [M],  $J = 8.3$  Hz), 4.70 (d, 1H, [m],  $J = 5.2$  Hz), 4.66 (d, 1H, [M],  $J = 5.2$  Hz), 4.60 (d, 1H, [m],  $J = 5.2$  Hz), 4.42–4.26 (m, 1H, [m]), 4.34 (d, 1H, [M],  $J = 5.2$  Hz), 4.20–4.04 (m, 2H, [M+m]), 3.56–3.42 (m, 1H, [m]), 3.43 (t, 1H, [M],  $J = 8.3$  Hz), 3.31 (s, 3H, [M]), 3.27 (s, 3H, [m]), 1.47 (s, 15H, [M]), 1.46 (s, 15H, [m]).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, benceno- $d_6$ , 50 °C):  $\delta = 178.8$  (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 32.3$  Hz), 165.3, 165.3, 165.2, 165.2, 160.6, 160.2, 158.0, 157.1, 156.8, 156.7, 151.7, 151.4, 144.8, 138.7, 138.3, 137.5, 137.3, 136.7, 136.4, 135.7, 135.0, 132.9, 132.3, 129.4, 128.7, 128.6, 124.1, 123.8, 123.3, 122.8, 122.2, 121.9, 119.6, 119.2, 119.0, 114.9, 114.8, 96.2 (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 6.1$  Hz), 96.0 (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 6.1$  Hz), 70.6, 70.4, 64.8, 63.8, 62.1, 61.9, 59.8, 55.2, 9.2, 9.1. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1753\text{ cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4\text{Rh}$ )  $m/z$ : 728.1990  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , encontrado 728.2022.

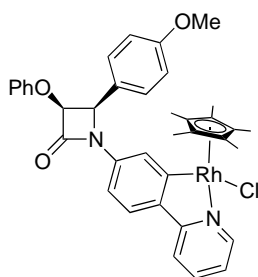
### Complejo de Iridio *cis*-54a



Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama *cis*-**52** (20.0 mg, 47  $\mu\text{mol}$ ),  $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (18.8 mg, 23  $\mu\text{mol}$ ) y NaOAc (9.0 mg, 110  $\mu\text{mol}$ ) en 2.3 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 2.6:1 de *cis*-**54a** (35.0 mg, 44  $\mu\text{mol}$ , 94%), como un sólido amarillo.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, benceno- $d_6$ , 50°C):  $\delta = 8.94$  (d, 1H, [m],  $J = 2.0$  Hz), 8.49 (d, 1H, [m],  $J = 5.7$  Hz), 8.44 (d, 1H, [M],  $J = 5.6$  Hz), 8.19 (dd, 1H, [M],  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.49 (d, 1H, [M],  $J = 8.5$  Hz), 7.42 (bs, 1H, [m]), 7.35 (d, 1H, [M],  $J = 2.1$  Hz), 7.31–7.10 (m, 7H, [M+m]), 7.02–6.96 (m, 4H, [M+m]), 6.91–6.80 (m, 6H, [M+m]), 6.74 (t, 2H, [M+m],  $J = 7.3$  Hz), 6.65–6.59 (m, 4H, [M+m]), 6.40–6.34 (m, 2H, [M+m]), 5.16 (d, 2H, [M+m],  $J = 5.0$  Hz), 4.82 (d, 1H, [m],  $J = 5.0$  Hz), 4.59 (d, 1H, [M],  $J = 5.0$  Hz), 3.20 (s, 3H, [M]), 3.17 (s, 3H, [m]), 1.56 (s, 15H, [m]), 1.29 (s, 15H, [M]).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, benceno- $d_6$ , 50°C):  $\delta = 167.2, 165.9, 165.4, 163.7, 163.3, 160.2, 160.2, 158.0, 157.9, 151.4, 151.3, 141.3, 141.1, 139.8, 139.3, 136.9, 130.1, 129.9, 129.5, 129.5, 128.9, 126.4, 126.3, 125.2, 123.9, 122.0, 121.5, 121.3, 118.7, 118.6, 116.2, 116.1, 114.1, 113.3, 111.1, 88.8, 88.5, 81.8, 81.7, 62.1, 61.4, 54.7, 54.6, 8.9, 8.6$ . IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1753\text{ cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{IrN}_2\text{O}_3$ )  $m/z$ : 749.2352  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , encontrado 749.2381.

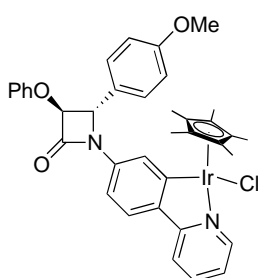
### Complejo de Rodio *cis*-54b



Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **cis-52** (14.4 mg, 34  $\mu$ mol),  $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (10.5 mg, 17  $\mu$ mol) y NaOAc (6.6 mg, 80  $\mu$ mol) en 2.0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 3.2:1 de **cis-54b** (21.7 mg, 31  $\mu$ mol, 92%), como un sólido naranja.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, benceno- $d_6$ , 50  $^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 9.05 (d, 1H, [m],  $J$  = 1.8 Hz), 8.65 (d, 1H, [m],  $J$  = 5.6 Hz), 8.59 (d, 1H, [M],  $J$  = 5.5 Hz), 8.30 (dd, 1H, [M],  $J$  = 8.3, 1.9 Hz), 7.58 (d, 1H, [M],  $J$  = 8.4 Hz), 7.50–7.37 (m, 5H, [M+m]), 7.36–7.28 (m, 1H, [M]), 7.19–7.01 (m, 7H, [M+m]), 6.98 (d, 3H, [M+m],  $J$  = 8.0 Hz), 6.84 (t, 3H, [M+m],  $J$  = 7.2 Hz), 6.78–6.70 (m, 4H, [M+m]), 6.69–6.56 (m, 4H, [M+m]), 5.38 (d, 1H, [m],  $J$  = 4.9 Hz), 5.34 (d, 1H, [M],  $J$  = 4.9 Hz), 5.20 (d, 1H, [m],  $J$  = 4.9 Hz), 4.94 (d, 1H, [M],  $J$  = 4.9 Hz), 3.33 (s, 3H, [M]), 3.29 (s, 3H, [m]), 1.36 (s, 30H, [M+m]).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, benceno- $d_6$ , 50  $^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 181.2 (d,  $J_{\text{C-Rh}}$  = 32.6 Hz), 165.5, 165.5, 164.1, 163.7, 160.7, 160.6, 158.4, 158.2, 151.8, 151.7, 141.0, 139.4, 138.9, 138.9, 137.2, 130.6, 130.3, 129.8, 129.8, 129.2, 126.9, 126.7, 125.2, 124.9, 124.3, 122.3, 121.6, 121.4, 119.3, 116.7, 116.5, 114.5, 114.5, 96.5 (d,  $J_{\text{C-Rh}}$  = 6.2 Hz), 96.2 (d,  $J_{\text{C-Rh}}$  = 6.2 Hz), 82.2, 82.1, 61.9, 55.1, 55.0, 9.5, 9.2. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  = 1754  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para  $(\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3\text{Rh})$   $m/z$ : 659.1775  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , encontrado 659.1811.

### Complejo de Iridio *trans*-54a

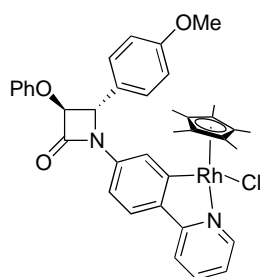


Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **trans-52** (17.0 mg, 40  $\mu$ mol),  $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (15.9 mg, 20  $\mu$ mol) and NaOAc (7.8 mg, 95  $\mu$ mol) en 2.0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 4:1 de **trans-54a** (29.8 mg, 38  $\mu$ mol, 95%), como un sólido amarillo.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.62 (bd, 2H, [M+m],  $J$  = 5.2 Hz), 7.94 (d, 1H, [m],  $J$  = 2.1 Hz), 7.73–7.68 (m, 2H, [M+m]), 7.64–7.56 (m, 4H, [M+m]), 7.55–7.51 (m, 2H, [M+m]), 7.46–7.39 (m, 4H, [M+m]), 7.35–7.23 (m, 5H, [M+m]), 7.07–6.96 (m, 8H, [M+m]), 6.94–6.87 (m, 4H, [M+m]), 5.12 (d, 1H, [M],  $J$  = 1.7 Hz), 5.11 (d, 1H, [m],  $J$  = 1.7 Hz), 5.09 (d, 1H, [M],  $J$  = 1.7 Hz), 5.00 (d, 1H, [m],  $J$  = 1.7 Hz), 3.85 (s, 3H,

[m]), 3.83 (s, 3H, [M]), 1.65 (s, 15H, [m]), 1.50 (s, 15H, [M]).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 166.8, 164.8, 163.4, 163.3, 160.6, 160.6, 157.6, 151.6, 151.5, 141.4, 141.2, 139.3, 138.7, 137.4, 137.3, 130.0, 128.6, 128.6, 128.4, 128.2, 124.9, 124.7, 124.7, 124.1, 122.6, 122.3, 119.1, 115.9, 115.9, 115.2, 112.9, 89.1, 89.0, 88.1, 87.7, 64.8, 63.9, 55.8, 55.8, 9.3, 9.1. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  = 1756  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para  $(\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{IrN}_2\text{O}_3)$   $m/z$ : 749.2352  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , encontrado 749.2380.

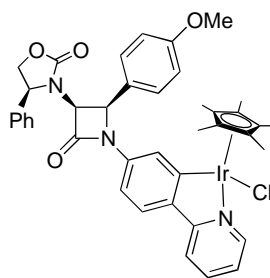
### Complejo de Rodio *trans*-54b



Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama *trans*-52 (14.3 mg, 34  $\mu\text{mol}$ ),  $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (10.4 mg, 17  $\mu\text{mol}$ ) and NaOAc (6.6 mg, 80  $\mu\text{mol}$ ) en 2.0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 4.7:1 de *trans*-54b (22.2 mg, 32  $\mu\text{mol}$ , 94%), como un sólido naranja.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.58 (d, 2H, [M+m],  $J$  = 5.6 Hz), 7.87 (d, 1H, [m],  $J$  = 2.1 Hz), 7.62–7.55 (m, 4H, [M+m]), 7.51 (d, 1H, [M],  $J$  = 2.0 Hz), 7.45 (d, 1H, [M],  $J$  = 8.4 Hz), 7.40–7.32 (m, 5H, [M+m]), 7.26–7.14 (m, 4H, [M+m]), 7.04–6.98 (m, 2H, [M+m]), 6.97–6.86 (m, 7H, [M+m]), 6.86–6.80 (m, 5H, [M+m]), 5.05 (d, 1H, [M],  $J$  = 1.7 Hz), 5.03 (d, 1H, [m],  $J$  = 1.7 Hz), 5.01 (d, 1H, [M],  $J$  = 1.7 Hz), 4.93 (d, 1H, [m],  $J$  = 1.7 Hz), 3.77 (s, 3H, [m]), 3.75 (s, 3H, [M]), 1.53 (s, 15H, [m]), 1.38 (s, 15H, [M]).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , [M]):  $\delta$  = 179.8 (d,  $J_{\text{C-Rh}}$  = 32.8 Hz), 164.5, 162.9, 162.8, 160.2, 160.2, 157.1, 151.1, 151.0, 140.4, 140.3, 137.5, 137.0, 136.9, 129.6, 128.2, 128.1, 128.0, 127.7, 125.4, 124.7, 123.9, 122.1, 122.1, 121.6, 118.9, 115.5, 115.4, 114.8, 113.2, 112.4, 96.1 (d,  $J_{\text{C-Rh}}$  = 6.2 Hz), 95.9 (d,  $J_{\text{C-Rh}}$  = 6.3 Hz), 87.7, 87.3, 64.4, 63.5, 55.4, 55.4, 9.1, 8.9. IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\nu$  = 1759  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para  $(\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3\text{Rh})$   $m/z$ : 659.1775  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , encontrado 659.1744.

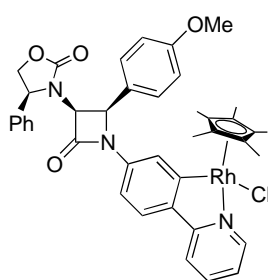
### Complejo de Iridio *cis*-55a



Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama *cis*-53 (18.5 mg, 38  $\mu\text{mol}$ ),  $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (15.0 mg, 19  $\mu\text{mol}$ ) y NaOAc (7.4 mg, 90  $\mu\text{mol}$ ) en 2.0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 4:1 de *cis*-55a (29.2 mg, 34  $\mu\text{mol}$ , 90%), como un sólido amarillo.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.65 (d, 1H, [m],  $J$  = 5.6 Hz), 8.59 (d, 1H, [M],  $J$  = 5.8 Hz), 8.24 (d, 1H, [m],  $J$  = 2.1 Hz), 7.72 (d, 1H, [M],  $J$  = 8.0 Hz), 7.69–7.58 (m, 6H, [M+m]), 7.46–7.32 (m, 10H, [M+m]), 7.28–7.20 (m, 4H, [M+m]), 7.17 (bs, 1H, [M]), 7.02 (t, 2H, [M+m],  $J$  = 6.5 Hz), 6.93–6.82 (m, 4H, [M+m]), 6.55 (dd, 1H, [m],  $J$  = 8.3, 2.1 Hz), 5.28 (d, 1H, [M],  $J$  = 5.1 Hz), 5.16 (d, 1H, [m],  $J$  = 5.2 Hz), 4.67 (d, 1H, [m],  $J$  = 5.2 Hz), 4.65–4.56 (m, 1H, [m]), 4.60 (d, 1H, [M],  $J$  = 5.2 Hz), 4.50 (dd, 1H, [M],  $J$  = 8.8, 6.9 Hz), 4.35–4.25 (m, 2H, [M+m]), 4.00 (dd, 2H, [M+m],  $J$  = 8.8, 6.9 Hz), 3.83 (s, 3H, [m]), 3.82 (s, 3H, [M]), 1.67 (s, 15H, [m]), 1.42 (s, 15H, [M]).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 166.9, 166.8, 165.0, 164.5, 161.2, 161.1, 160.2, 159.9, 157.6, 157.4, 151.5, 141.1, 141.0, 139.6, 139.1, 137.5, 137.4, 137.4, 137.2, 129.9, 129.7, 129.5, 129.3, 127.9, 127.8, 125.5, 125.3, 125.1, 125.0, 124.6, 124.5, 123.0, 122.2, 119.1, 114.6, 114.5, 113.3, 111.4, 89.2, 88.8, 86.7, 70.9, 70.8, 63.2, 63.0, 61.9, 61.4, 60.1, 59.9, 55.7, 55.6, 9.2, 9.0. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  = 1758  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ESI:  $m/z$  calculado para  $(\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{IrN}_3\text{O}_4)$ : 818.2567  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , encontrado 818.2594.

### Complejo de Rodio *cis*-55b



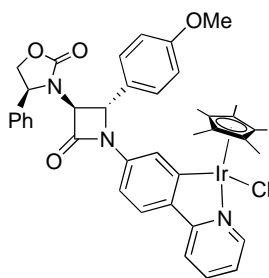
Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama *cis*-**53** (22.3 mg, 45  $\mu\text{mol}$ ),  $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (14.0 mg, 23  $\mu\text{mol}$ ) y NaOAc (8.9 mg, 109  $\mu\text{mol}$ ) en 2.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 3.7:1 de *cis*-**55b** (31.0 mg, 40  $\mu\text{mol}$ , 89%), como un sólido naranja.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.68 (d, 1H, [m],  $J$  = 5.6 Hz), 8.63 (d, 1H, [M],  $J$  = 5.6 Hz), 8.28 (d, 1H, [m],  $J$  = 2.1 Hz), 7.72–7.60 (m, 6H, [M+m]), 7.55 (d, 1H, [M],  $J$  = 8.4 Hz), 7.44–7.32 (m, 11H, [M+m]), 7.28–7.21 (m, 3H, [M+m]), 7.18 (d, 1H, [M],  $J$  = 2.0 Hz), 7.12–7.03 (m, 2H, [M+m]), 6.95–6.85 (m, 4H, [M+m]), 6.53 (d, 1H, [m],  $J$  = 8.3 Hz), 5.29 (d, 1H, [M],  $J$  = 5.2 Hz), 5.15 (d, 1H, [m],  $J$  = 5.2 Hz), 4.66 (d, 1H, [m],  $J$  = 5.2 Hz), 4.62–4.57 (m, 1H, [m]), 4.59 (d, 1H, [M],  $J$  = 5.2 Hz), 4.48 (dd, 1H, [M],  $J$  = 8.8, 6.9 Hz), 4.37–4.22 (m, 1H, [m]), 4.28 (t, 1H, [M],  $J$  = 8.8 Hz), 4.00 (dd, 2H, [M+m],  $J$  = 8.8, 6.9 Hz), 3.83 (s, 3H, [m]), 3.82 (s, 3H, [M]), 1.63 (s, 15H, [m]), 1.37 (s, 15H, [M]).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , [M]):  $\delta$  = 179.4 (d,  $J_{\text{C-Rh}}$  = 32.8 Hz), 164.6, 164.4, 169.8, 160.7, 159.8, 159.4, 157.1, 156.9, 151.0, 140.1, 138.0, 137.0, 137.0, 136.6, 129.4, 129.3, 129.1, 128.9, 128.1, 127.7, 127.5, 127.4, 127.3, 125.0, 124.8, 124.1, 123.5,



121.5, 118.9, 114.2, 114.0, 113.6, 111.7, 96.1 (d,  $J_{C-Rh} = 6.2$  Hz), 95.8 (d,  $J_{C-Rh} = 6.2$  Hz), 70.4, 70.3, 62.7, 62.6, 61.6, 61.0, 59.7, 59.5, 55.3, 55.2, 9.1, 8.8. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 1754$  cm<sup>-1</sup>. HRMS ESI calculado para (C<sub>40</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Rh)  $m/z$ : 728.1990 [M-Cl]<sup>+</sup>, encontrado 728.1997.

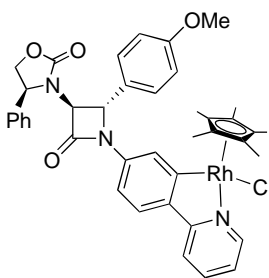
### Complejo de Iridio *trans*-55a



Seguendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama *trans*-53 (8.1 mg, 16  $\mu$ mol), [IrCp\*Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (6.6 mg, 8  $\mu$ mol) y NaOAc (3.2 mg, 39  $\mu$ mol) en 1.0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 3.2:1 de *trans*-55a (13.2 mg, 15  $\mu$ mol, 94%), como un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.67$ – $8.60$  (m, 2H, [M+m]), 7.93 (s, 1H, [m]), 7.73 (d, 1H, [M],  $J = 8.1$  Hz), 7.67– $7.62$  (m, 2H, [M+m]), 7.60 (d, 2H, [M+m],  $J = 8.3$  Hz), 7.49– $7.26$  (m, 12H, [M+m]), 7.09– $7.00$  (m, 6H, [M+m]), 6.87– $6.80$  (m, 5H, [M+m]), 6.40 (dd, 1H, [m],  $J = 8.3, 2.1$  Hz), 5.12 (dd, 1H, [m],  $J = 9.0, 6.3$  Hz), 5.07 (dd, 1H, [M],  $J = 9.0, 6.1$  Hz), 4.97 (d, 1H, [m],  $J = 2.4$  Hz), 4.93 (d, 1H, [M],  $J = 2.4$  Hz), 4.77 (t, 2H, [M+m],  $J = 9.0$  Hz), 4.44 (dd, 1H, [M],  $J = 9.0, 6.1$  Hz), 4.38 (dd, 1H, [m],  $J = 9.0, 6.3$  Hz), 4.06 (d, 1H, [m],  $J = 2.4$  Hz), 3.96 (d, 1H, [M],  $J = 2.4$  Hz), 3.77 (s, 3H, [m]), 3.75 (s, 3H, [M]), 1.64 (s, 15H, [m]), 1.42 (s, 15H, [M]). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 166.4, 164.4, 164.2, 162.4, 162.3, 160.0, 159.9, 157.3, 157.1, 151.1, 140.8, 138.5, 138.0, 137.8, 137.3, 136.9, 136.9, 130.4, 129.9, 129.6, 129.5, 128.3, 127.6, 127.5, 127.3, 127.1, 124.5, 124.4, 124.0, 123.7, 121.9, 118.8, 118.7, 114.6, 112.8, 111.0, 88.7, 88.5, 70.2, 69.9, 69.1, 68.6, 61.1, 60.0, 58.7, 58.6, 55.4, 55.3, 8.8, 8.5$ . IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\nu = 1755$  cm<sup>-1</sup>. HRMS ESI calculado para (C<sub>40</sub>H<sub>39</sub>IrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)  $m/z$ : 818.2567 [M-Cl]<sup>+</sup>, encontrado 818.2558.

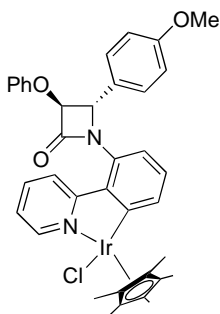
### Complejo de Rodio *trans*-55b



Seguendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama *trans*-53 (7.8 mg, 16  $\mu$ mol), [RhCp\*Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (4.9 mg, 8  $\mu$ mol) y NaOAc (3.1 mg, 37  $\mu$ mol) en 1.0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 3.4:1 de *trans*-55b (11.3 mg, 15  $\mu$ mol, 89%), como un sólido naranja.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.72–8.65 (m, 2H, [M+m]), 7.99 (d, 1H, [m],  $J$  = 2.0 Hz), 7.72–7.66 (m, 3H, [M+m]), 7.65–7.55 (m, 2H, [m]), 7.53 (d, 1H, [M],  $J$  = 8.4 Hz), 7.50–7.43 (m, 3H, [M+m]), 7.42–7.33 (m, 6H, [M+m]), 7.32–7.24 (m, 2H, [M+m]), 7.15–7.02 (m, 6H, [M+m]), 6.89 (d, 1H, [M],  $J$  = 2.1 Hz), 6.87–6.78 (m, 4H, [M+m]), 6.38 (dd, 1H, [m],  $J$  = 8.4, 2.1 Hz), 5.12 (dd, 1H, [m],  $J$  = 9.0, 6.2 Hz), 5.06 (dd, 1H, [M],  $J$  = 9.0, 6.2 Hz), 4.97 (d, 1H, [m],  $J$  = 2.4 Hz), 4.92 (d, 1H, [M],  $J$  = 2.3 Hz), 4.77 (t, 2H, [M+m],  $J$  = 9.0 Hz), 4.45 (dd, 1H, [M],  $J$  = 9.0, 6.2 Hz), 4.38 (dd, 1H, [m],  $J$  = 9.0, 6.2 Hz), 4.06 (d, 1H, [m],  $J$  = 2.4 Hz), 3.96 (d, 1H, [M],  $J$  = 2.3 Hz), 3.78 (s, 3H, [m]), 3.75 (s, 3H, [M]), 1.61 (s, 15H, [m]), 1.38 (s, 15H, [M]).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 179.5 (d,  $J_{\text{C}, \text{Rh}}$  = 32.7 Hz), 164.5, 164.5, 162.4, 162.3, 160.0, 159.9, 157.3, 157.0, 151.1, 151.0, 140.3, 140.2, 137.9, 137.8, 137.0, 136.6, 136.6, 130.5, 130.0, 129.7, 129.6, 128.3, 128.2, 127.6, 127.5, 127.3, 127.1, 125.6, 124.7, 123.8, 123.4, 121.7, 118.9, 118.8, 114.7, 113.6, 96.1 (d,  $J_{\text{C}-\text{Rh}}$  = 6.3 Hz), 95.9 (d,  $J_{\text{C}-\text{Rh}}$  = 6.3 Hz), 70.2, 69.9, 69.2, 68.6, 60.0, 58.8, 58.7, 55.4, 55.4, 9.1, 8.8. IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\nu$  = 1755  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4\text{Rh}$ )  $m/z$ : 728.1990  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , encontrado 728.2000.

### Complejo de Iridio 58a

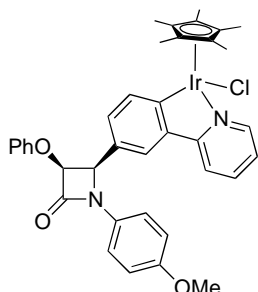


Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **56** (15.9 mg, 38  $\mu\text{mol}$ ),  $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (15.0 mg, 19  $\mu\text{mol}$ ) and NaOAc (7.4 mg, 90  $\mu\text{mol}$ ) en 1.9 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 4:1 de **58a** (28.0 mg, 35  $\mu\text{mol}$ , 94%), como un sólido amarillo. Se realizó el análisis por difracción de rayos X de un monocristal obtenido mediante cristalización ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hex}$ ).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, benceno- $d_6$ , 50°C):  $\delta$  = 8.60 (d, 2H, [M+m],  $J$  = 5.7 Hz), 8.30 (d, 1H, [m],  $J$  = 8.6 Hz), 7.96 (bd, 1H, [M],  $J$  = 8.3 Hz), 7.83–7.80 (m, 2H, [M+m]), 7.12–7.01 (m, 10H, [M+m]), 7.00–6.90 (m, 6H, [M+m]), 6.86–6.79 (m, 3H, [M+m]), 6.67–6.62 (m, 1H, [M]), 6.56 (bd, 3H, [M+m],  $J$  = 8.2 Hz), 6.51–6.41 (m, 3H, [M+m]), 5.31 (d, 1H, [m],  $J$  = 1.6 Hz), 5.15 (s, 2H, [M]), 4.95 (d, 1H, [m],  $J$  = 1.6 Hz), 3.24 (s, 3H, [M]), 3.23 (s, 3H, [m]), 1.37 (s, 30H, [M+m]).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, benceno- $d_6$ , 50°C):  $\delta$  = 167.5, 166.1, 163.7, 163.6, 160.7, 160.5, 158.3, 158.1, 152.5, 152.3, 137.6, 137.1, 136.9, 136.7, 135.1, 132.7, 132.2, 130.6, 130.1, 130.0, 129.9, 129.6, 128.9, 122.7, 122.5,

121.9, 116.6, 116.4, 114.9, 88.9, 88.7, 88.0, 66.5 54.9, 54.8, 8.7, 8.6. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  = 1765 cm<sup>-1</sup>. HRMS ESI calculado para (C<sub>37</sub>H<sub>36</sub>IrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)  $m/z$ : 749.2356 [M-Cl]<sup>+</sup>, encontrado 749.2311.

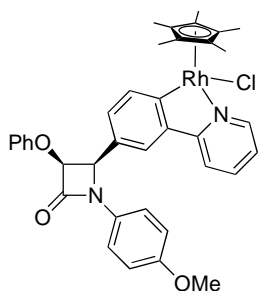
### Complejo de Iridio 63a



Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **59** (16.0 mg, 38  $\mu$ mol), [IrCp\*Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (15.0 mg, 19  $\mu$ mol) y NaOAc (7.4 mg, 90  $\mu$ mol) en 2.0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 1:1 de **63a** (28.2 mg, 36  $\mu$ mol, 95%), como un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.69–8.62 (m, 2H), 7.76–7.56 (m, 8H), 7.42–7.34 (m, 4H), 7.23 (dd, 1H,  $J$  = 7.9, 1.9 Hz), 7.14–7.02 (m, 7H), 6.87–6.69 (m, 10H), 5.58 (d, 2H,  $J$  = 4.5 Hz), 5.38 (d, 1H,  $J$  = 4.5 Hz), 5.35 (d, 1H,  $J$  = 4.5 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.59 (s, 15H), 1.54 (s, 15H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 167.0, 166.9, 165.6, 165.4, 162.9, 162.8, 157.1, 157.0, 156.9, 156.8, 151.9, 151.8, 144.7, 144.4, 137.5, 137.4, 136.2, 136.0, 131.8, 131.0, 130.9, 130.5, 129.4, 126.1, 125.9, 124.4, 122.9, 122.8, 122.7, 122.1, 119.6, 119.5, 119.1, 116.1, 115.8, 114.8, 114.7, 89.0, 88.9, 81.4, 81.1, 62.9, 62.8, 55.8, 9.2, 9.1. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  = 1750 cm<sup>-1</sup>. HRMS ESI calculado para (C<sub>37</sub>H<sub>36</sub>IrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)  $m/z$ : 749.2352 [M-Cl]<sup>+</sup>, encontrado 749.2319.

### Complejo de Rodio 63b

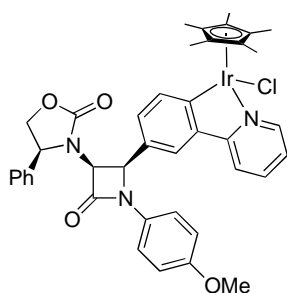


Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **59** (20.2 mg, 48  $\mu$ mol), [RhCp\*Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (14.8 mg, 24  $\mu$ mol) y NaOAc (9.3 mg, 110  $\mu$ mol) en 2.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 1.5:1 de **63b** (29.9 mg, 43  $\mu$ mol, 91%), como un sólido naranja.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.73–8.65 (m, 2H, [M+m]), 7.78–7.62 (m, 7H, [M+m]), 7.56 (d, 1H, [M],  $J$  = 2.0 Hz), 7.52 (d, 1H, [m],  $J$  = 1.9 Hz), 7.43–7.32 (m, 4H, [M+m]), 7.31–7.26 (m, 1H, [m]), 7.19–7.02 (m, 7H, [M+m]), 6.88–6.68 (m, 9H, [M+m]), 5.58 (d, 2H, [M+m],  $J$  = 4.6 Hz), 5.39 (d, 1H, [M],  $J$  = 4.6 Hz), 5.36 (d, 1H, [m],  $J$  = 4.6 Hz), 3.73 (s, 6H, [M+m]), 1.50 (s, 15H, [m]), 1.45 (s, 15H, [M]). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 180.8 (d,  $J_{C-Rh}$  = 32.1 Hz), 180.7 (d,  $J_{C-Rh}$  = 32.0 Hz),

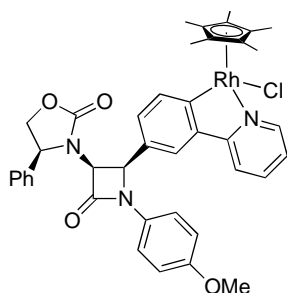
164.6, 162.3, 162.3, 156.6, 156.5, 156.4, 151.4, 151.3, 143.7, 143.4, 137.2, 137.1, 136.8, 136.6, 130.8, 130.7, 130.4, 130.4, 129.3, 129.0, 128.9, 126.6, 126.4, 123.5, 122.1, 122.1, 121.6, 119.4, 119.1, 118.9, 115.4, 115.1, 114.4, 114.3, 96.0 (d,  $J_{C-Rh} = 6.2$  Hz), 95.9 (d,  $J_{C-Rh} = 6.2$  Hz), 80.7, 80.5, 62.4, 55.4, 9.0, 8.9. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 1751$  cm<sup>-1</sup>. HRMS ESI calculado para (C<sub>37</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Rh)  $m/z$ : 659.1775 [M-Cl]<sup>+</sup>, encontrado 659.1787.

### Complejo de Iridio **64a**



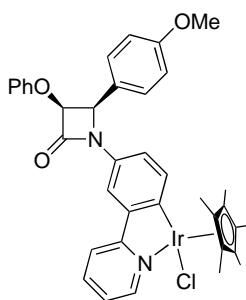
Seguendo el método general, a partir de la β-lactama **61** (20.0 mg, 40 μmol), [IrCp\*Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (16.2 mg, 20 μmol) y NaOAc (7.8 mg, 95 μmol) en 2.0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 1:1 de **64a** (32.4 mg, 38 μmol, 95%), como un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.68$  (d, 2H,  $J = 5.7$  Hz), 7.88 (d, 1H,  $J = 7.7$  Hz), 7.84 (d, 1H,  $J = 7.7$  Hz), 7.76 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 7.70–7.60 (m, 4H), 7.51 (bs, 1H), 7.39–7.32 (m, 5H), 7.31–7.07 (m, 13H), 6.82–6.76 (m, 4H), 5.19 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz), 5.14 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz), 4.75 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz), 4.66 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz), 4.62–4.54 (m, 1H), 4.28 (dd, 1H,  $J = 8.9, 6.9$  Hz), 4.19 (t, 1H,  $J = 8.9$  Hz), 4.12 (t, 1H,  $J = 8.9$  Hz), 3.93 (dd, 1H,  $J = 8.9, 7.5$  Hz), 3.83 (dd, 1H,  $J = 8.9, 6.9$  Hz), 3.74 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.70 (s, 15H), 1.70 (s, 15H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 166.6, 166.5, 164.5, 164.3, 160.2, 160.1, 157.5, 157.2, 156.2, 156.2, 151.1, 145.2, 144.9, 137.4, 137.3, 136.7, 136.5, 136.1, 135.9, 131.2, 131.1, 130.0, 129.4, 129.3, 129.2, 129.0, 128.9, 127.6, 127.5, 126.1, 125.9, 122.8, 122.7, 122.6, 122.5, 119.6, 118.7, 118.7, 114.2, 114.1, 88.5, 88.5, 77.0, 70.2, 70.1, 63.2, 62.8, 61.4, 61.3, 59.6, 59.4, 55.4, 8.9, 8.9$ . IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 1755$  cm<sup>-1</sup>. HRMS ESI calculado para (C<sub>40</sub>H<sub>39</sub>IrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)  $m/z$ : 818.2567 [M-Cl]<sup>+</sup>, encontrado 818.2608.

**Complejo de Rodio 64b**

Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **61** (20.0 mg, 40  $\mu$ mol),  $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (12.4 mg, 20  $\mu$ mol) y NaOAc (7.8 mg, 95  $\mu$ mol) en 2.0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 1:1 de **64b** (27.5 mg, 36  $\mu$ mol, 90%), como un sólido naranja.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.72 (d, 2H,  $J$  = 5.5 Hz), 7.86 (dd, 2H,  $J$  = 9.0, 7.8 Hz), 7.72–7.48 (m, 6H), 7.52 (bs, 1H), 7.38–7.22 (m, 10H), 7.20–7.06 (m, 8H), 6.79 (d, 2H,  $J$  = 9.1 Hz), 6.78 (d, 2H,  $J$  = 9.1 Hz), 5.17 (d, 1H,  $J$  = 5.0 Hz), 5.14 (d, 1H,  $J$  = 5.0 Hz), 4.68 (d, 1H,  $J$  = 5.0 Hz), 4.64 (d, 1H,  $J$  = 5.0 Hz), 4.60–4.56 (m, 1H), 4.32 (dd, 1H,  $J$  = 8.9, 7.0 Hz), 4.19 (t, 1H,  $J$  = 8.9 Hz), 4.11 (t, 1H,  $J$  = 8.9 Hz), 3.94 (dd, 1H,  $J$  = 8.0, 8.7 Hz), 3.83 (dd, 1H,  $J$  = 8.9, 7.0 Hz), 3.73 (s, 6H), 1.64 (s, 15H), 1.64 (s, 15H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 179.9 (d,  $J_{\text{C-Rh}}$  = 32.4 Hz), 179.8 (d,  $J_{\text{C-Rh}}$  = 32.4 Hz), 164.7, 164.6, 160.1, 157.4, 157.1, 156.3, 156.2, 151.1, 144.5, 144.3, 137.4, 137.1, 136.9, 136.6, 136.3, 131.1, 131.0, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 128.9, 128.8, 127.7, 127.5, 127.1, 126.8, 122.5, 122.4, 122.3, 121.9, 119.8, 119.7, 118.7, 114.2, 114.1, 95.9 (d,  $J_{\text{C-Rh}}$  = 6.3 Hz), 95.8 (d,  $J_{\text{C-Rh}}$  = 6.3 Hz), 70.2, 70.1, 63.1, 62.7, 61.3, 61.2, 59.7, 59.4, 55.4, 9.2, 9.1. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  = 1751  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4\text{Rh}$ )  $m/z$ : 728.1990  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , encontrado 728.2017.

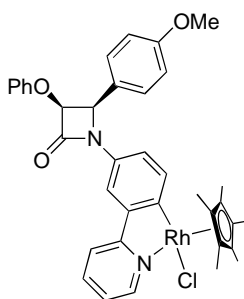
**Complejo de Iridio 65a**

Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **60** (15.9 mg, 38  $\mu$ mol),  $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (15.0 mg, 19  $\mu$ mol) y NaOAc (7.4 mg, 90  $\mu$ mol) en 1.9 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 1:1 de **65a** (28.0 mg, 35  $\mu$ mol, 94%), como un sólido amarillo.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, benceno- $d_6$ , 25°C):  $\delta$  = 8.92 (d, 1H,  $J$  = 2.1 Hz), 8.44 (dd, 1H,  $J$  = 5.8, 1.4 Hz), 8.41 (dd, 1H,  $J$  = 5.7, 1.4 Hz), 8.03 (dd, 1H,  $J$  = 8.2, 2.1 Hz), 7.95 (d, 1H,  $J$  = 8.2 Hz), 7.77 (d, 1H,  $J$  = 8.1 Hz), 7.73 (d, 1H,  $J$  = 2.1 Hz), 7.66 (d, 1H,  $J$  = 8.0 Hz), 7.49–7.43 (m, 3H), 7.33 (d, 2H,  $J$  = 8.7 Hz), 7.11–6.84 (m, 11H), 6.76–6.70 (m, 2H), 6.57 (d, 2H,  $J$  = 8.7 Hz), 6.54 (d, 2H,  $J$  = 8.7 Hz), 6.50–6.40 (m, 2H), 5.31 (d,

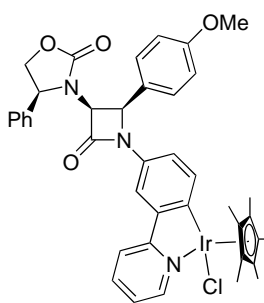
1H,  $J = 4.9$  Hz), 5.29 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz), 5.26 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz), 5.13 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz), 3.08 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.37 (s, 15H), 1.32 (s, 15H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, benceno- $d_6$ , 25°C):  $\delta = 166.9, 163.2, 162.9, 160.1, 160.0, 159.4, 159.3, 158.0, 157.9, 151.4, 151.2, 145.8, 145.2, 137.7, 137.2, 136.7, 136.5, 133.9, 133.6, 130.1, 129.9, 129.6, 129.5, 126.2, 125.7, 122.5, 122.4, 122.1, 121.9, 121.2, 119.6, 119.2, 116.1, 114.6, 114.1, 112.9, 88.4, 88.3, 81.7, 81.6, 62.0, 61.5, 54.5, 54.4, 8.8, 8.8$ . IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1748\text{ cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{IrN}_2\text{O}_3$ )  $m/z$ : 749.2352 [ $\text{M}-\text{Cl}$ ] $^+$ , encontrado 749.2375.

### Complejo de Rodio **65b**



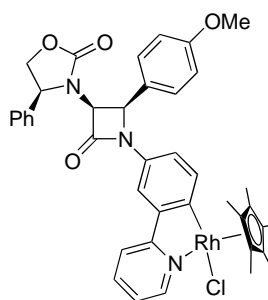
Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **60** (14.0 mg, 33  $\mu\text{mol}$ ),  $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (10.2 mg, 16  $\mu\text{mol}$ ) y NaOAc (6.2 mg, 75  $\mu\text{mol}$ ) en 1.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 1.3:1 de **65b** (21.3 mg, 30  $\mu\text{mol}$ , 93%), como un sólido naranja. Se realizó el análisis por difracción de rayos X de un monocristal obtenido mediante cristalización ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hex}$ ).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.72$  (d, 2H, [M+m],  $J = 5.6$  Hz), 7.96 (d, 1H, [M],  $J = 2.2$  Hz), 7.87 (d, 1H, [m],  $J = 2.2$  Hz), 7.78–7.58 (m, 6H, [M+m]), 7.35 (t, 4H, [M+m],  $J = 8.5$  Hz), 7.24–7.11 (m, 7H, [M+m]), 7.07 (dd, 1H, [m],  $J = 8.3, 2.3$  Hz), 6.99 (dd, 1H, [M],  $J = 8.3, 2.3$  Hz), 6.92 (t, 2H, [M+m],  $J = 7.4$  Hz), 6.87–6.76 (m, 7H, [M+m]), 5.52 (d, 1H, [m],  $J = 4.7$  Hz), 5.51 (d, 1H, [M],  $J = 4.7$  Hz), 5.37 (d, 1H, [M],  $J = 4.7$  Hz), 5.35 (d, 1H, [m],  $J = 4.7$  Hz), 3.77 (s, 3H, [m]), 3.75 (s, 3H, [M]), 1.60 (s, 30H, [M+m]).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 174.3$  (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 32.6$  Hz), 174.2 (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 32.9$  Hz), 164.5, 164.5, 162.9, 162.8, 159.8, 159.7, 157.0, 151.2, 151.2, 144.0, 143.8, 137.2, 137.2, 136.9, 136.8, 133.2, 133.0, 129.5, 129.5, 129.2, 124.9, 124.6, 122.4, 122.0, 119.6, 119.5, 119.3, 115.7, 113.8, 113.8, 113.5, 113.1, 95.9 (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 6.2$  Hz), 81.1, 81.0, 61.9, 61.7, 55.2, 9.1. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1749\text{ cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3\text{Rh}$ )  $m/z$ : 659.1775 [ $\text{M}-\text{Cl}$ ] $^+$ , encontrado 659.1808.

**Complejo de Iridio *cis*-66a**

Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **cis-62** (15.0 mg, 30  $\mu$ mol), [IrCp\*Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (12.1 mg, 15  $\mu$ mol) y NaOAc (5.8 mg, 71  $\mu$ mol) en 1.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 1:1 de **cis-66a** (24.0 mg, 28  $\mu$ mol, 94%), como un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.70–8.66 (m, 2H), 7.98 (d, 1H,  $J$  = 2.1 Hz), 7.84 (d, 1H,  $J$  = 2.2 Hz), 7.79 (bd, 1H,  $J$  = 8.1 Hz), 7.72–7.60 (m, 5H), 7.34–7.30 (m, 6H), 7.21–7.05 (m, 10H), 7.01 (dd, 1H,  $J$  = 8.2, 2.2 Hz), 6.88–6.79 (m, 5H), 5.20 (t, 2H,  $J$  = 5.5 Hz), 4.80 (d, 1H,  $J$  = 5.1 Hz), 4.74 (d, 1H,  $J$  = 5.1 Hz), 4.71–4.60 (m, 2H), 4.42–4.33 (m, 2H), 4.06–3.99 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.64 (s, 15H), 1.64 (s, 15H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 166.5, 166.4, 160.3, 160.3, 159.4, 159.4, 159.1, 159.0, 157.5, 157.4, 151.3, 151.3, 144.5, 144.4, 137.1, 137.0, 136.9, 135.7, 132.9, 132.6, 129.3, 129.3, 129.1, 129.1, 128.8, 128.7, 127.6, 127.6, 124.8, 124.6, 122.8, 122.7, 120.0, 119.5, 119.5, 119.3, 114.2, 114.1, 113.7, 113.1, 88.5, 88.5, 70.7, 70.6, 62.9, 62.8, 60.8, 60.7, 59.5, 59.4, 55.2, 8.9, 8.8. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  = 1755 cm<sup>-1</sup>. HRMS ESI calculado para (C<sub>40</sub>H<sub>39</sub>IrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)  $m/z$ : 818.2567 [M-Cl]<sup>+</sup>, encontrado 818.2596.

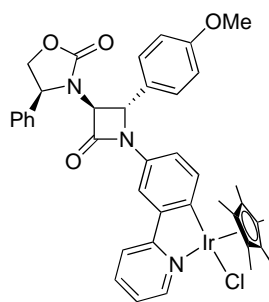
**Complejo de Rodio *cis*-66b**

Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **cis-62** (20.6 mg, 42  $\mu$ mol), [RhCp\*Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (12.9 mg, 21  $\mu$ mol) y NaOAc (8.1 mg, 99  $\mu$ mol) en 2.0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 1:1 de **cis-66b** (29.7 mg, 39  $\mu$ mol, 93%), como un sólido naranja.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.75–8.70 (m, 2H), 7.96 (bs, 1H), 7.80 (d, 1H,  $J$  = 2.2 Hz), 7.77–7.60 (m, 6H), 7.36–7.29 (m, 6H), 7.22–7.10 (m, 10H), 7.05 (dd, 1H,  $J$  = 8.2, 2.2 Hz), 6.90–6.78 (m, 5H), 5.21 (d, 1H,  $J$  = 5.1 Hz), 5.18 (d, 1H,  $J$  = 5.1 Hz), 4.79 (d, 1H,  $J$  = 5.1 Hz), 4.74 (d, 1H,  $J$  = 5.1 Hz), 4.72–4.60 (m, 2H), 4.42–4.32 (m, 2H), 4.07–3.99 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.59 (s, 15H), 1.58 (s, 15H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 174.0 (d,  $J_{C-Rh}$  = 32.7 Hz), 173.9 (d,  $J_{C-Rh}$  = 32.7 Hz), 164.6, 164.6, 164.5, 164.5, 160.4, 160.4, 159.4, 159.4, 157.3,

157.3, 151.2, 151.2, 143.8, 143.8, 137.2, 136.9, 136.8, 136.7, 133.6, 133.3, 129.3, 129.3, 129.1, 129.1, 128.8, 128.7, 127.5, 127.5, 124.6, 124.4, 122.3, 119.6, 119.5, 119.3, 119.0, 114.1, 114.1, 113.2, 112.7, 95.9 (d,  $J_{C-Rh} = 6.2$  Hz), 70.6, 70.5, 62.8, 62.8, 60.9, 60.7, 59.5, 59.4, 55.2, 9.1, 9.1. IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\nu = 1768, 1753$  cm<sup>-1</sup>. HRMS ESI calculado para (C<sub>40</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Rh)  $m/z$ : 728.1990 [M-Cl]<sup>+</sup>, encontrado 728.2004.

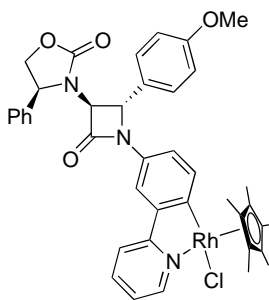
### Complejo de Iridio *trans*-66a



Seguindo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama *trans*-62 (15.0 mg, 30  $\mu$ mol), [IrCp\*Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (12.1 mg, 15  $\mu$ mol) y NaOAc (5.8 mg, 71  $\mu$ mol) en 1.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 1.3:1 de *trans*-66a (24.0 mg, 28  $\mu$ mol, 94%), como un sólido amarillo.

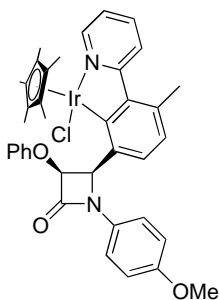
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.68$  (d, 2H, [M+m],  $J = 5.5$  Hz), 7.79 (d, 1H, [M],  $J = 2.2$  Hz), 7.72–7.63 (m, 5H [M+m]), 7.56 (d, 1H [m],  $J = 8.2$  Hz), 7.56 (d, 1H [M],  $J = 8.2$  Hz), 7.45–7.39 (m, 4H, [M+m]), 7.37–7.32 (m, 6H, [M+m]), 7.14–7.04 (m, 6H, [M+m]), 6.85–6.79 (m, 4H, [M+m]), 6.58 (dd, 1H, [m],  $J = 8.2, 2.2$  Hz), 6.49 (dd, 1H, [M],  $J = 8.2, 2.2$  Hz), 5.03 (m, 2H, [M+m]), 4.86 (d, 1H, [m],  $J = 2.3$  Hz), 4.79–4.73 (m, 2H, [M+m]), 4.78 (d, 1H, [M],  $J = 2.3$  Hz), 4.38–4.32 (m, 2H, [M+m]), 4.29 (d, 1H, [M],  $J = 2.3$  Hz), 4.16 (d, 1H, [m],  $J = 2.3$  Hz), 3.77 (s, 3H, [m]), 3.76 (s, 3H, [M]), 1.65 (s, 15H, [M]), 1.64 (s, 15H, [m]). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 166.5, 161.8, 161.8, 159.9, 159.8, 159.3, 159.3, 157.2, 157.1, 151.3, 144.4, 144.3, 138.1, 138.0, 137.1, 137.1, 135.6, 135.5, 131.8, 131.7, 129.6, 129.6, 129.4, 128.0, 127.8, 127.5, 127.5, 127.3, 127.3, 122.7, 120.2, 119.8, 119.3, 119.2, 114.6, 114.5, 114.2, 113.7, 88.5, 88.5, 70.3, 68.6, 68.4, 60.4, 60.3, 59.1, 58.9, 55.3, 8.9, 8.8$ . IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 1754$  cm<sup>-1</sup>. HRMS ESI calculado para (C<sub>40</sub>H<sub>39</sub>IrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)  $m/z$ : 818.2567 [M-Cl]<sup>+</sup>, encontrado 818.2598.



**Complejo de Rodio *trans*-66b**

Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **trans**-**62** (30.8 mg, 63  $\mu$ mol),  $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (19.1 mg, 31  $\mu$ mol) y NaOAc (12.0 mg, 147  $\mu$ mol) en 2.0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 1.3:1 de **trans**-**66b** (44.3 mg, 57  $\mu$ mol, 92%), como un sólido naranja.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.72 (d, 2H, [M+m],  $J$  = 5.6 Hz), 7.81 (d, 1H, [M],  $J$  = 2.2 Hz), 7.77–7.65 (m, 3H, [M+m]), 7.64–7.58 (m, 2H, [M+m]), 7.55 (d, 1H, [m],  $J$  = 8.2 Hz), 7.54 (d, 1H, [M],  $J$  = 8.2 Hz), 7.46–7.29 (m, 10H, [M+m]), 7.20–7.10 (m, 2H, [M+m]), 7.06 (d, 4H, [M+m],  $J$  = 8.5 Hz), 6.82 (m, 4H, [M+m]), 6.64 (dd, 1H, [m],  $J$  = 8.2, 2.2 Hz), 6.47 (dd, 1H, [M],  $J$  = 8.2, 2.2 Hz), 5.07–4.99 (m, 2H, [M+m]), 4.85 (d, 1H, [m],  $J$  = 2.3 Hz), 4.75 (t, 2H, [M+m],  $J$  = 9.0 Hz), 4.74 (d, 1H, [M],  $J$  = 2.4 Hz), 4.37–4.30 (m, 2H, [M+m]), 4.33 (d, 1H, [M],  $J$  = 2.4 Hz), 4.19 (d, 1H, [m],  $J$  = 2.3 Hz), 3.77 (s, 3H, [m]), 3.75 (s, 3H, [M]), 1.59 (s, 15H, [M]), 1.58 (s, 15H, [m]).  
 $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 174.2 (d,  $J_{\text{C-Rh}}$  = 32.7 Hz), 164.6, 164.5, 164.5, 164.4, 162.0, 161.9, 159.9, 159.8, 157.2, 157.0, 151.3, 151.2, 143.8, 143.6, 138.1, 137.9, 137.2, 137.1, 136.7, 136.6, 132.6, 132.4, 129.6, 129.6, 129.4, 129.2, 127.9, 127.7, 127.5, 127.4, 127.3, 127.2, 122.3, 119.6, 119.5, 119.3, 119.1, 114.6, 114.5, 113.8, 113.1, 95.8 (d,  $J_{\text{C-Rh}}$  = 6.0 Hz), 70.3, 70.2, 68.6, 68.3, 60.4, 60.3, 59.2, 58.9, 55.3, 53.4, 9.1, 9.1. IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\nu$  = 1742  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS EI calculado para  $(\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4\text{RhCl})$   $m/z$ : 763.1679 [M] $^+$ , encontrado 763.1684.

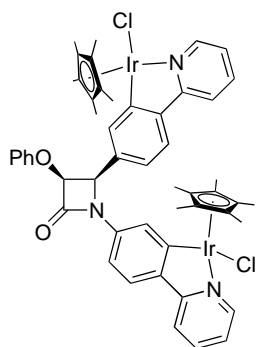
**Complejo de Iridio 68**

Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **67** (21.9 mg, 50  $\mu$ mol),  $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (20.0 mg, 25  $\mu$ mol) y NaOAc (9.7 mg, 118  $\mu$ mol) en 2.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 20:1 de **68** (36.0 mg, 45  $\mu$ mol, 90%), como un sólido amarillo. Tras disgregar en MeOH y recoger el sólido por filtración, se obtiene el isómero mayoritario **68** puro (30 mg, 37  $\mu$ mol, 74%).

Pf > 250°C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hex}$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , [M]):  $\delta$  = 8.78 (dd, 1H,  $J$  = 5.7,

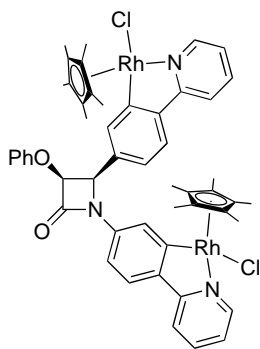
1.6 Hz), 8.02 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 7.75–7.61 (m, 3H), 7.39–7.21 (m, 5H), 7.17–7.06 (m, 1H), 7.10–6.99 (m, 1H), 6.86 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz), 6.65 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 6.12 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz), 5.62 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz), 3.61 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.50 (s, 15H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , [M]):  $\delta = 168.8, 167.2, 164.2, 157.9, 156.0, 152.8, 143.7, 137.2, 136.3, 135.0, 130.2, 130.0, 129.5, 127.2, 122.0, 121.8, 121.4, 120.3, 116.3, 113.7, 89.2, 81.4, 65.0, 55.2, 23.7, 8.8$ . IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , [M]):  $\nu = 1739\text{ cm}^{-1}$ . HRMS EI calculado para  $(\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{ClIrN}_2\text{O}_3)$   $m/z$ : 798.2195  $[\text{M}]^+$ , encontrado 798.2199.

### Complejo de Iridio **70a**



Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **69** (20.0 mg, 42  $\mu\text{mol}$ ),  $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (33.9 mg, 42  $\mu\text{mol}$ ) y NaOAc (16.3 mg, 199  $\mu\text{mol}$ ) en 2.0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene después de precipitar, una mezcla de cuatro diastereómeros de **70a** (46.0 mg, 38  $\mu\text{mol}$ , 91%), como sólido amarillo. Se realizó el análisis por difracción de rayos X de un monocristal obtenido mediante cristalización ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hex}$ ).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.76\text{--}8.56$  (m, 8H), 8.02–7.50 (m, 30H), 7.46–7.34 (m, 2H), 7.30–6.84 (m, 34H), 6.46 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 6.31 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 7.73–5.50 (m, 6H), 5.46 (d, 1H,  $J = 5.0$  Hz), 5.41 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz), 1.75 (s, 15H), 1.72 (s, 15H), 1.63 (s, 15H), 1.62 (s, 15H), 1.57 (s, 15H), 1.56 (s, 15H), 1.45 (s, 15H), 1.38 (s, 15H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 166.9, 166.8, 166.8, 166.7, 166.6, 165.2, 164.9, 164.6, 164.0, 163.9, 163.8, 163.7, 163.6, 163.3, 157.8, 157.7, 157.6, 151.5, 151.4, 151.2, 145.2, 145.1, 144.6, 141.1, 141.0, 139.0, 138.9, 138.4, 138.2, 137.2, 137.1, 137.1, 137.0, 135.9, 135.7, 135.6, 135.4, 135.2, 135.1, 134.7, 129.5, 129.4, 129.3, 125.8, 125.5, 124.8, 124.6, 124.5, 123.8, 123.7, 123.5, 123.2, 123.1, 122.7, 122.6, 122.5, 122.2, 122.1, 122.0, 121.9, 121.8, 121.7, 119.2, 119.1, 119.0, 118.8, 116.4, 115.9, 113.1, 112.8, 111.4, 88.9, 88.8, 88.7, 88.6, 88.5, 82.2, 81.3, 81.1, 63.0, 62.7, 62.5, 61.9, 9.0, 9.0, 8.9, 8.9$ . IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1752\text{ cm}^{-1}$ . HRMS EI calculado para  $(\text{C}_{51}\text{H}_{51}\text{Cl}_2\text{Ir}_2\text{N}_3\text{O}_2)$   $m/z$ : 1194.2643  $[\text{M}]^+$ , encontrado 1194.3721.

**Complejo de Rodio 70b**

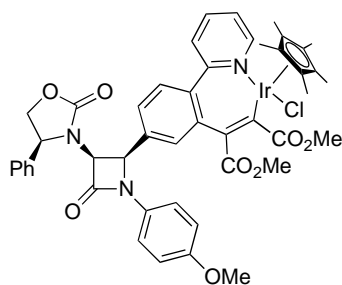
Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **69** (15.7 mg, 33  $\mu$ mol),  $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (20.6 mg, 33  $\mu$ mol) y NaOAc (12.8 mg, 156  $\mu$ mol) en 2.0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene después de precipitar, una mezcla diastereómeros de **70b** (26.5 mg, 26  $\mu$ mol, 80%), como un sólido naranja.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.78–8.54 (m, 8H), 8.05–7.45 (m, 32H), 7.34 (t, 2H,  $J$  = 7.8 Hz), 7.30–6.80 (m, 34H), 6.36 (d, 1H,  $J$  = 8.0 Hz), 6.33 (d, 1H,  $J$  = 7.9 Hz), 5.78–5.52 (m, 6H), 5.46 (d, 1H,  $J$  = 5.2 Hz), 5.40 (d, 1H,  $J$  = 5.1 Hz), 1.71 (s, 15H), 1.67 (s, 15H), 1.59 (s, 15H), 1.58 (s, 15H), 1.53 (s, 15H), 1.52 (s, 15H), 1.43 (s, 15H), 1.32 (s, 15H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 164.9, 164.8, 164.7, 164.5, 163.8, 163.6, 163.5, 157.6, 157.5, 151.3, 151.3, 151.0, 150.9, 144.4, 144.4, 140.5, 140.4, 138.0, 137.9, 137.4, 137.1, 137.0, 137.0, 136.9, 136.8, 135.6, 134.7, 129.4, 129.3, 129.3, 124.5, 124.1, 123.9, 123.3, 123.2, 123.1, 122.9, 122.4, 122.2, 122.1, 122.0, 121.5, 121.4, 119.1, 118.9, 118.8, 116.1, 115.7, 115.7, 96.2, 96.2, 96.1, 96.1, 96.1, 96.0, 96.0, 96.0, 95.9, 95.8, 95.8, 81.1, 9.2, 9.2, 9.1, 9.0, 8.8. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  = 1754  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para  $(\text{C}_{51}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_2\text{Rh}_2\text{Cl})$   $m/z$ : 978.1774  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , encontrado 978.1822.

**Método general para las reacciones de inserción de alquinos**

El complejo **51a** o **51b** (50.0  $\mu$ mol) y el alquino correspondiente (65.0  $\mu$ mol) se disuelven en 11.0 mL de MeOH y se agitan a temperatura ambiente durante 10 h. El disolvente se elimina a presión reducida, se lava el residuo con hexano para eliminar el exceso de alquino y se obtiene un crudo de reacción con la mezcla de diastereómeros que se separan tras purificación por cromatografía en gel de sílice (mezclas hexano-AcOEt).

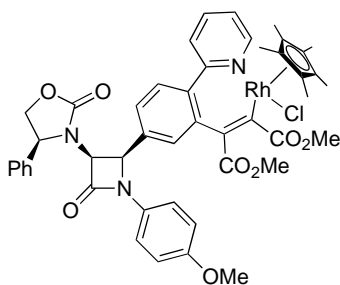
### Complejo de Iridio **71a**



Seguendo el método general, a partir del complejo **51a** (48.0 mg, 56  $\mu\text{mol}$ ) y acetilendicarboxilato de dimetilo (10.4 mg, 73  $\mu\text{mol}$ ), se obtiene un crudo de reacción con una relación de diastereómeros **71aa/71ab** de 2:1. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 3:7) se obtienen puros **71aa** (32 mg, 32  $\mu\text{mol}$ , 57%) y **71ab** (16 mg, 16  $\mu\text{mol}$ , 29%), como sólidos amarillos.

**71aa:** Pf > 250 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hex}$ ).  $[\alpha]_D^{25} = -22.8^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.36$  (dd, 1H,  $J = 6.1, 1.7$  Hz), 7.74 (td, 1H,  $J = 7.7, 1.7$  Hz), 7.49 (dd, 1H,  $J = 7.9, 1.6$  Hz), 7.42–7.30 (m, 6H), 7.29–7.15 (m, 4H), 7.10 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 6.78–6.72 (m, 2H), 5.17 (d, 1H,  $J = 5.0$  Hz), 4.60 (bt, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 4.51 (d, 1H,  $J = 5.0$  Hz), 4.28 (t, 1H,  $J = 8.7$  Hz), 3.90 (dd, 1H,  $J = 8.7, 7.4$  Hz), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 1.27 (s, 15H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.3, 168.9, 162.9, 159.9, 157.0, 156.4, 155.3, 141.4, 139.3, 138.4, 136.8, 133.9, 133.7, 133.4, 131.1, 130.8, 129.5, 129.3, 127.7, 127.4, 126.3, 124.4, 118.4, 114.3, 89.0, 70.5, 62.7, 60.8, 59.4, 55.5, 52.0, 49.9, 8.3$ . IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1756, 1704\text{ cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{46}\text{H}_{45}\text{IrN}_3\text{O}_8$ )  $m/z$ : 960.2834  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , encontrado 960.2883.

**71ab:** Pf > 250 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--Hex}$ ).  $[\alpha]_D^{25} = +172.5^\circ$  ( $c = 0.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.41$  (dd, 1H,  $J = 6.0, 1.6$  Hz), 7.76 (td, 1H,  $J = 7.7, 1.7$  Hz), 7.55–7.35 (m, 7H), 7.31 (d, 1H,  $J = 1.9$  Hz), 7.26–7.19 (m, 3H), 7.16 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 6.85–6.76 (m, 2H), 5.18 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz), 4.68 (bt, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 4.59 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz), 4.47 (t, 1H,  $J = 8.9$  Hz), 4.12 (dd, 1H,  $J = 8.9, 7.0$  Hz), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 1.30 (s, 15H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.3, 169.0, 163.4, 163.0, 160.3, 156.4, 156.4, 155.6, 141.4, 138.6, 138.1, 136.5, 134.2, 134.1, 131.2, 130.4, 129.9, 129.8, 127.9, 127.5, 126.8, 124.5, 118.8, 114.4, 88.9, 70.4, 62.6, 61.7, 60.7, 55.5, 52.1, 50.2, 8.5$ . IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1757, 1708\text{ cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{46}\text{H}_{45}\text{IrN}_3\text{O}_8$ )  $m/z$ : 960.2834  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , encontrado 960.2882.

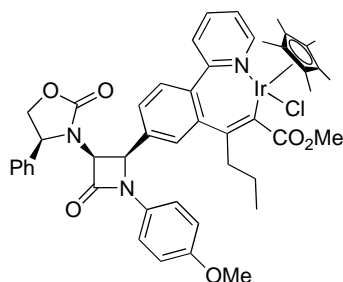
**Complejo de Rodio 71b**

Siguiendo el método general, a partir del complejo **51b** (47.0 mg, 61  $\mu\text{mol}$ ) y acetilendicarboxilato de dimetilo (11.4 mg, 80  $\mu\text{mol}$ ), se obtiene un crudo de reacción con una relación de diastereómeros **71ba/71bb** de 1.6:1. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 2:3) se obtienen puros **71ba** (31 mg, 34  $\mu\text{mol}$ , 56%) y **71bb** (14 mg, 15  $\mu\text{mol}$ , 25%), como sólidos naranjas.

**71ba:** Pf > 250 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hex}$ ).  $[\alpha]_D^{25} = -43.3^\circ$  ( $c = 0.8$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.51$  (bd, 1H,  $J = 5.9$  Hz), 7.82 (td, 1H,  $J = 7.7, 1.8$  Hz), 7.55 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 7.48–7.35 (m, 7H), 7.34–7.25 (m, 3H), 7.22 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 6.80 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 5.24 (d, 1H,  $J = 5.0$  Hz), 4.66 (t, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 4.59 (bd, 1H,  $J = 5.0$  Hz), 4.35 (t, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 3.97 (t, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.32 (s, 15H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 174.6, 167.2, 162.4, 159.9, 157.0, 156.3, 155.0, 139.9, 138.8, 138.1, 136.7, 134.0, 133.7, 132.1, 131.2, 130.7, 129.4, 129.2, 127.5, 127.4, 126.4, 123.7, 118.3, 114.2, 96.6$  (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 6.8$  Hz), 70.4, 62.7, 60.8, 59.4, 55.5, 52.1, 50.1, 8.6. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1751, 1697$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{46}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_8\text{Rh}$ )  $m/z$ : 870.2256  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , encontrado 870.2285.

**71bb.** Pf > 250 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--Hex}$ ).  $[\alpha]_D^{25} = +115.0^\circ$  ( $c = 0.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.53$  (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz), 7.79 (td, 1H,  $J = 7.6, 1.6$  Hz), 7.53–7.37 (m, 8H), 7.32–7.20 (m, 4H), 6.81 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 5.20 (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz), 4.70 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 4.62 (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz), 4.48 (t, 1H,  $J = 8.9$  Hz), 4.13 (dd, 1H,  $J = 8.9, 7.0$  Hz), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.29 (s, 15H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 174.9, 167.8, 162.9, 160.7, 156.9, 155.6, 154.7, 140.5, 138.6, 138.3, 136.9, 134.5, 133.4, 131.8, 130.8, 130.2, 130.1, 128.1, 127.9, 127.4, 124.2, 119.2, 114.8, 97.0, 96.9, 70.8, 63.1, 62.0, 61.1, 55.9, 52.5, 50.7, 9.2$ . IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1755, 1710$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{46}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_8\text{Rh}$ )  $m/z$ : 870.2256  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , encontrado 870.2257.

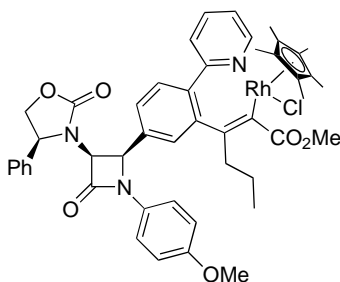
### Complejo de Iridio 72a



Siguiendo el método general, a partir del complejo **51a** (50.0 mg, 58  $\mu\text{mol}$ ) y 2-hexinoato de metilo (9.6 mg, 76  $\mu\text{mol}$ ), se obtiene un crudo de reacción con una relación de los diastereómeros **72aa/72ab** de 1:1. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 2:3) se obtienen puros **72aa** (18 mg, 18  $\mu\text{mol}$ , 31%) y **72ab** (22 mg, 22  $\mu\text{mol}$ , 39%), como sólidos amarillos. Se recuperan también 12 mg (12  $\mu\text{mol}$ , 21%) de mezcla de los diastereómeros.

**72aa:** Pf > 250°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hex).  $[\alpha]_D^{25} = -120^\circ$  ( $c = 0.5$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 9.46$  (d, 1H,  $J = 5.9$  Hz), 7.76 (td, 1H,  $J = 7.7, 1.7$  Hz), 7.59 (d, 1H,  $J = 1.9$  Hz), 7.50–7.40 (m, 4H), 7.36–7.15 (m, 6H), 7.02 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 6.78 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 5.25 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz), 4.65 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz), 4.59 (t, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 4.29 (t, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 4.05 (t, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 3.75 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.96–2.80 (m, 1H), 2.66–2.51 (m, 1H), 1.28 (s, 15H), 1.23–1.09 (m, 2H), 0.69 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 163.6, 159.9, 156.7, 156.4, 155.5, 146.0, 143.7, 139.4, 137.9, 136.1, 133.8, 133.5, 130.7, 129.7, 128.3, 127.5, 126.8, 125.1, 124.0, 118.5, 114.2, 88.0, 70.4, 62.5, 61.1, 60.3, 55.5, 49.6, 40.1, 23.5, 13.7, 8.5$ . IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 1756, 1694$  cm<sup>-1</sup>. HRMS ESI calculado para (C<sub>47</sub>H<sub>49</sub>IrN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>)  $m/z$ : 944.3248 [M-Cl]<sup>+</sup>, encontrado 944.3301.

**72ab:** Pf > 250°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hex).  $[\alpha]_D^{25} = +182^\circ$  ( $c = 0.3$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 9.47$  (d, 1H,  $J = 5.9$  Hz), 7.78–7.69 (m, 1H), 7.64 (d, 1H,  $J = 1.9$  Hz), 7.51–7.35 (m, 6H), 7.33–7.22 (m, 3H), 7.22–7.16 (m, 1H), 7.12 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 6.83–6.76 (m, 2H), 5.22 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz), 4.67–4.57 (m, 2H), 4.37 (t, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 4.08 (dd, 1H,  $J = 8.8, 7.3$  Hz), 3.76 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.97–2.82 (m, 1H), 2.39–2.27 (s, 1H), 1.21 (s, 15H), 1.18–1.02 (m, 2H), 0.64 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 163.8, 160.1, 156.5, 156.3, 155.5, 139.4, 137.6, 136.4, 133.8, 133.6, 130.9, 130.4, 129.8, 129.7, 129.2, 128.8, 127.4, 126.7, 124.8, 123.9, 118.8, 114.4, 88.0, 70.3, 62.6, 61.5, 60.4, 55.5, 39.3, 23.7, 13.5, 8.5$ . IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 1756, 1690$  cm<sup>-1</sup>. HRMS ESI calculado para (C<sub>47</sub>H<sub>49</sub>IrN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>)  $m/z$ : 944.3248 [M-Cl]<sup>+</sup>, encontrado 944.3291.

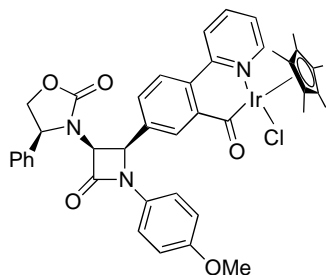
**Complejo de Rodio 72b**

Seguendo el método general, a partir del complejo **51b** (37.0 mg, 48  $\mu\text{mol}$ ) y 2-hexinoato de metilo (7.9 mg, 63  $\mu\text{mol}$ ), se obtiene un crudo de reacción con una relación de los diastereómeros **72ba/72bb** de 1.5:1. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 2:3) se obtienen puros **72ba** (20 mg, 22  $\mu\text{mol}$ , 46%) y **72bb** (18 mg, 20  $\mu\text{mol}$ , 41%), como sólidos naranjas.

**72ba:** Pf >250°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hex).  $[\alpha]_D^{25} = -154.1^\circ$  ( $c = 0.8$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 9.56$  (bd, 1H,  $J = 5.9$  Hz), 7.78 (td, 1H,  $J = 7.7, 1.7$  Hz), 7.63 (d, 1H,  $J = 1.9$  Hz), 7.50–7.40 (m, 4H), 7.36–7.29 (m, 2H), 7.29–7.22 (m, 3H), 7.19 (bd, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.08 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 6.78 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 5.27 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz), 4.68 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz), 4.61 (t, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 4.31 (t, 1H,  $J = 8.9$  Hz), 4.06 (dd, 1H,  $J = 9.0, 7.8$  Hz), 3.75 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.79–2.69 (m, 1H), 2.68–2.55 (m, 1H), 1.28 (s, 15H), 1.22–1.01 (m, 2H), 0.64 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 163.1, 159.9, 156.7, 156.4, 155.5, 155.1, 144.4, 138.8, 137.7, 137.1, 136.1, 133.9, 133.6, 130.6, 129.7, 128.5, 127.6, 126.6, 125.2, 123.3, 118.5, 114.3, 95.8$  (d,  $J_{C-Rh} = 6.8$  Hz), 70.4, 62.5, 61.0, 60.3, 55.5, 49.8, 40.6, 22.8, 13.6, 8.7. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 1757, 1692\text{ cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para (C<sub>47</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Rh)  $m/z$ : 854.2671 [M-Cl]<sup>+</sup>, encontrado 854.2695.

**72bb:** Pf >250°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hex).  $[\alpha]_D^{25} = +325.6^\circ$  ( $c = 0.5$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 9.57$  (bd, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 7.76 (td, 1H,  $J = 7.7, 1.6$  Hz), 7.71 (d, 1H,  $J = 1.8$  Hz), 7.52–7.35 (m, 6H), 7.32–7.21 (m, 4H), 7.19 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 6.80 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 5.23 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz), 4.66–4.55 (m, 2H), 4.36 (t, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 4.08 (dd, 1H,  $J = 8.9, 7.2$  Hz), 3.75 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.85–2.69 (m, 1H), 2.45–2.29 (m, 1H), 1.19 (s, 15H), 1.03–0.92 (m, 2H), 0.60 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 163.3, 160.2, 156.6, 156.4, 155.3, 145.2, 138.9, 137.6, 136.5, 133.9, 133.7, 130.4, 129.9, 129.8, 129.5, 127.5, 126.7, 125.2, 123.4, 119.0, 114.5, 95.8$  (d,  $J_{C-Rh} = 6.7$  Hz), 70.4, 62.7, 61.5, 60.5, 55.6, 49.8, 39.9, 23.2, 13.5, 8.8. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 1757, 1692\text{ cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para (C<sub>47</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Rh)  $m/z$ : 854.2671 [M-Cl]<sup>+</sup>, encontrado 854.2676.

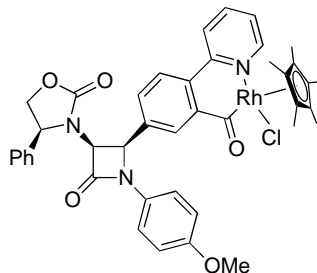
### Complejo de Iridio **73a**



A través de una disolución del complejo **51a** (29.0 mg, 34  $\mu\text{mol}$ ) en 8.0 mL de MeOH se hace pasar una corriente de CO durante 15 min a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida y se obtiene un crudo con una relación de diastereómeros 1.6:1 de **73a** (29.1 mg, 33  $\mu\text{mol}$ , 97%). La inestabilidad de estos complejos hizo imposible su caracterización completa.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.93 (d, 1H, [m],  $J$  = 5.3 Hz), 8.84 (d, 1H, [M],  $J$  = 5.3 Hz), 8.39 (d, 1H, [M],  $J$  = 7.8 Hz), 8.26–8.04 (m, 4H, [M+m]), 7.90 (d, 1H, [m],  $J$  = 7.9 Hz), 7.81 (bs, 1H, [M]), 7.76–7.65 (m, 2H, [M+m]), 7.60 (bs, 1H, [m]), 7.48–7.19 (m, 16H, [M+m]), 6.92–6.65 (m, 4H, [M+m]), 5.50 (d, 1H, [m],  $J$  = 5.4 Hz), 5.26 (d, 1H, [M],  $J$  = 5.1 Hz), 5.05 (dd, 1H, [m],  $J$  = 8.8, 6.2 Hz), 4.84 (d, 1H, [m],  $J$  = 5.4 Hz), 4.61 (bs, 1H, [M]), 4.41 (m, 2H, [M+m]), 4.17 (t, 1H, [M],  $J$  = 8.5 Hz), 4.02 (dd, 1H, [m],  $J$  = 8.8, 6.3 Hz), 3.93 (t, 1H, [M],  $J$  = 8.1 Hz), 3.76 (s, 3H, [m]), 3.73 (s, 3H, [M]), 1.94 (s, 15H, [m]), 1.75 (s, 15H, [M]).

### Complejo de Rodio **73b**



A través de una disolución del complejo **51b** (35.6 mg, 46  $\mu\text{mol}$ ) en 9.0 mL de MeOH se hace pasar una corriente de CO durante 15 min a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida y se obtiene un crudo con una relación de diastereómeros 2:1 de **73b** (35 mg, 44  $\mu\text{mol}$ , 95%). La inestabilidad de estos complejos hizo imposible su caracterización completa.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.81 (bs, 1H, [m]), 8.69 (d, 1H, [M],  $J$  = 5.1 Hz), 8.36 (d, 1H, [M],  $J$  = 7.9 Hz), 8.21–8.07 (m, 4H, [M+m]), 7.91–7.47 (m, 6H, [M+m]), 7.48–7.25 (m, 13H), 7.22–7.05 (m, 2H, [M+m]), 6.82 (d, 4H, [M+m],  $J$  = 8.6 Hz), 5.51 (d, 1H, [m],  $J$  = 5.4 Hz), 5.29 (d, 1H, [M],  $J$  = 5.2 Hz), 5.09 (dd, 1H, [m],  $J$  = 8.9, 6.1 Hz), 4.89 (d, 1H, [m],  $J$  = 5.3 Hz), 4.60 (bs, 1H, [M]), 4.50–4.37 (m, 2H, [M+m]), 4.24–4.08 (m, 1H, [M]), 4.08–3.99 (m, 1H, [m]), 3.92 (t, 1H, [M],  $J$  = 8.1 Hz), 3.75 (s, 3H, [m]), 3.74 (s, 3H, [M]), 1.85 (s, 15H, [m]), 1.64 (s, 15H, [M]).





*Capítulo III.*

**Síntesis de Nuevas Estructuras Metala- $\beta$ -lactámicas  
Policíclicas: Metalatrinems y Metalatetrabactamas**



## Capítulo III. Síntesis de Nuevas Estructuras Metala- $\beta$ -lactámicas policíclicas: Metalatrinems y Metalatetrabactamas

### III.1. Introducción

Como se ha indicado anteriormente los sistemas tribactámicos y tetrabactámicos tienen una relevancia cada vez más alta en la lucha contra las bacterias. Por ello nos propusimos desarrollar un nuevo método para preparar sistemas tri- y tetrabactámicos incorporando un metal de transición en el esqueleto tri- o tetracíclico. Estos compuestos que denominaremos metalatrinems o metalatetrabactamas podrían suponer una respuesta novedosa a la lucha contra las infecciones bacterianas, ya que al contrario de otros agentes antibacterianos, no se conocen análogos de estos productos en la naturaleza. Sin embargo, la síntesis de estos productos presenta algunos desafíos.

Por ejemplo, aunque la densidad electrónica disponible en un grupo amida se encuentra fundamentalmente centrada en el átomo de nitrógeno, dada su alta basicidad, la hidrólisis compite normalmente con la coordinación a iones.<sup>108</sup> Como consecuencia, y aunque se conocen complejos que portan ligandos de esta naturaleza<sup>90,92,93</sup> la formación de amidatos coordinados a metales de transición es rara, en particular cuando esta funcionalidad pertenece a una  $\beta$ -lactama.<sup>88b,88d,109</sup> El proceso de coordinación está favorecido frente a la hidrólisis cuando el metal tiene además de esta unión al amidato, otros puntos de anclaje, pudiéndose formar anillos de 5 o 6 eslabones.<sup>108,110</sup>

<sup>108</sup> Sigel, H.; Martin, R. B. *Chem. Rev.* **1982**, 82, 385.

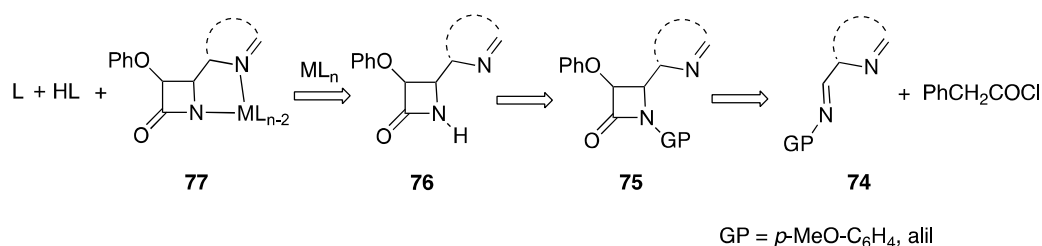
<sup>109</sup> (a) Goodgame, D. M. L.; Khaled, A. M.; O'Mahoney, C. A.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 851; (b) Goodgame, D. M. L.; Hill, S. P. W.; Williams, D. J. *Polyhedron* **1992**, 11, 1841; (c) Goodgame, D. M. L.; Hill, S. P. W.; Lincoln, R.; Quiros, M.; Williams, D. J. *Polyhedron* **1993**, 12, 2753; (d) Arndt, P.; Lefeber, C.; Kempe, R.; Tillack, A.; Rosenthal, U. *Chem. Ber.* **1996**, 129, 1281; (e) Brombacher, H.; Vahrenkamp, H. *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 6054; (f) Gross, F.; Vahrenkamp, H. *Inorg. Chem.* **2005**, 44, 4433; (g) Meyer, F.; Pritzkow, H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 2346.

<sup>110</sup> (a) Clement, O.; Rapko, B. M.; Hay, B. P. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 170, 203; (b) Alekseev, V. G. *Pharm. Chem. J.* **2012**, 45, 679.

### III.2. Discusión de resultados

Teniendo esto en cuenta, diseñamos 2-azetidionas sustituidas en la posición C4 del anillo  $\beta$ -lactámico con un anillo heteroaromático, que posee un nitrógeno que actuará de donador y será capaz de dirigir la activación del enlace N–H  $\beta$ -lactámico y la formación del correspondiente metalaciclo de cinco miembros. Los centros metálicos activan enlaces  $\sigma$  de manera heterolítica mediante el uso de una base externa o bien un ligando hidruro o ligandos que posean pares de electrones básicos.<sup>111</sup>

La ruta sintética se reduce a cuatro pasos de reacción para la síntesis de las metalatribactamas **77** con un metal en la posición 2 del esqueleto tricíclico (Esquema III.1).



**Esquema III.1**

La incorporación del metal en el esqueleto tricíclico se consigue con una activación del enlace N–H de las  $\beta$ -lactamas **76** asistida por un quelato metálico. Las 2-azetidionas **76** se consiguen tras desprotección del nitrógeno lactámico de las  $\beta$ -lactamas **75**, que se obtienen por reacción de cicloadición de Staudinger entre las iminas **74** y cloruro de fenoxiacetilo.

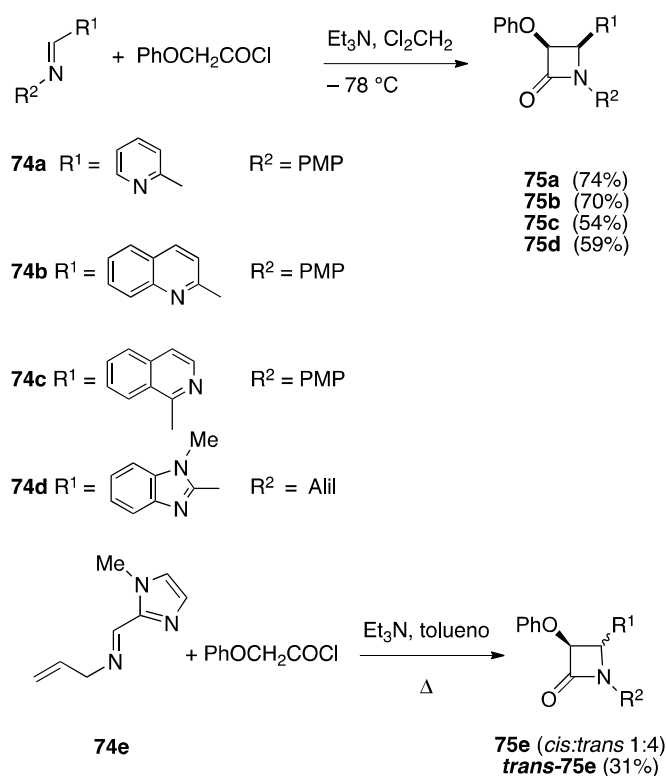
<sup>111</sup> (a) Fulton, J. R.; Holland, A. W.; Fox, D. J.; Bergman, R. G. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 44. (b) Gunnoe, B. T. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 1185; (c) Esteruelas, M. A.; López, A. M.; Mora, M.; Oñate, E. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7543.

### III.2.1. Síntesis de las iminas **74**

Al igual que en el capítulo anterior, las iminas necesarias para la obtención de  $\beta$ -lactamas siguiendo la aproximación cetena/imina, se obtuvieron por condensación de los correspondientes aldehídos y aminas. De esta forma se obtuvieron los compuestos **74a-d** en los que se ha situado estratégicamente un nitrógeno coordinante en la posición adecuada para dirigir la activación del enlace N-H lactámico y la consiguiente ciclometalación a sistemas policíclicos condensados.

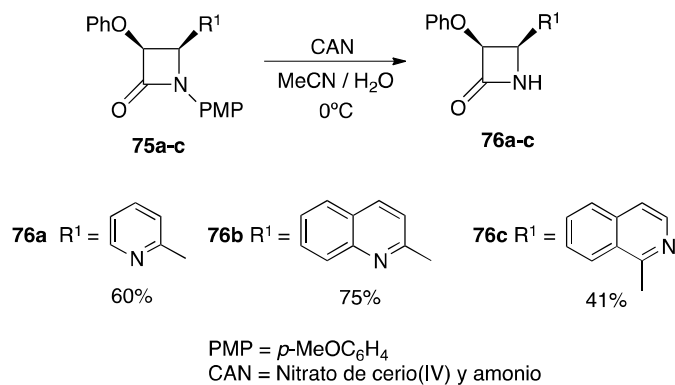
### III.2.2. Síntesis de las NH- $\beta$ -lactamas

Las iminas **74a-d** se hicieron reaccionar con cloruro de fenoxiacetilo, en presencia de  $\text{Et}_3\text{N}$  a  $-78^\circ\text{C}$  y utilizando como disolvente diclorometano. De esta forma se obtuvieron las 2-azetidionas **75a-d** como isómeros únicos *cis* y con rendimientos que van de buenos a excelentes. En el caso de la imina **74e**, hubo que modificar el procedimiento y realizar la reacción en reflujo de tolueno en lugar de diclorometano a baja temperatura. La  $\beta$ -lactama **75e** se obtuvo así como una mezcla *cis/trans* 1:4 y con un rendimiento del 39%. De la mezcla *cis/trans* se consiguió separar *trans*-**75e** con un 31% de rendimiento (Esquema III.2).



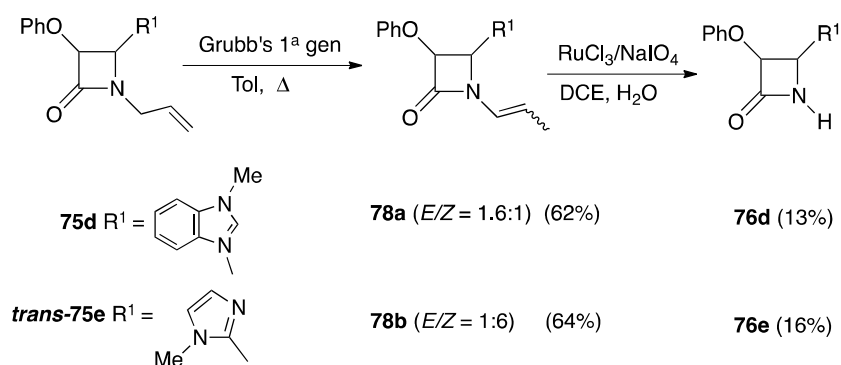
### Esquema III.2

Los compuestos **75a-e** se obtuvieron con el nitrógeno  $\beta$ -lactámico protegido con los grupos  $p$ -MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (PMP) (**75a-c**) o alilo (**75d** y **75e**). La elección de estos grupos como protectores del nitrógeno fue decisiva en el siguiente paso de reacción. De esta forma, la eliminación oxidativa del grupo PMP con nitrato de cerio(IV) y amonio (CAN) permitió obtener las N-H-2-azetidinonas **76a-c** con rendimientos de aceptables a buenos sin observar en estos casos oxidación del nitrógeno heterocíclico (Esquema III.3).



### Esquema III.3

Sin embargo, cuando en la posición 4 del anillo  $\beta$ -lactámico se situaron sustituyentes heteroaromáticos de cinco eslabones, las condiciones oxidantes de la desprotección con CAN conducían a la descomposición de los productos. Para estos casos (**75d** y **75e**), se substituyó el grupo protector del nitrógeno  $\beta$ -lactámico por un grupo alilo y se empleó para su desprotección una metodología previamente descrita, que implica la isomerización con catalizador de Grubbs y una oxidación posterior con  $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ .<sup>112</sup> De acuerdo con el método, el tratamiento de los compuestos **75d** y **75e** con el catalizador de Grubbs de primera generación (5% mol por mol de 2-azetidinona **75**) condujo a los compuestos **78a** y **78b** cuyo grupo alilo se isomerizó a una funcionalidad de metilvinilo. **78a** y **78b** se oxidaron posteriormente ( $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ ) a las correspondientes N-H 2-azetidinonas **76d** y **76e**. A pesar de los bajos rendimientos de esta oxidación, debido probablemente a la oxidación del anillo aromático de cinco eslabones, con este nuevo método de desprotección se consiguieron sintetizar los productos deseados que no pudieron obtenerse a través de la oxidación con CAN (Esquema III.4).



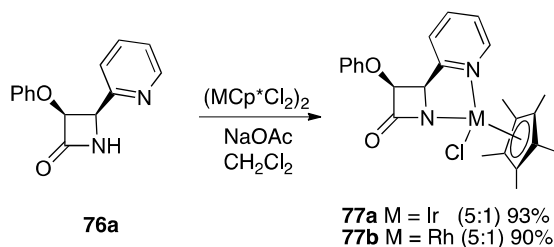
Esquema III.4

<sup>112</sup> Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2874.



### III.2.3. Síntesis de metalatrinems y metalatetrabactamas de iridio y rodio

Nuestros primeros ensayos sobre la posibilidad de obtener metalatrinems y metalatetrabactamas se llevaron a cabo haciendo reaccionar la 2-azetidinona **76a** con los dímeros  $[MCp^*Cl_2]_2$  ( $M = Ir, Rh$ ), en condiciones similares a las previamente empleadas en el capítulo II para la activación C–H asistida por quelación,<sup>1,41,113</sup> ya que estas no produjeron en ningún caso la fragmentación del anillo  $\beta$ -lactámico. El tratamiento por tanto de la 2-azetidinona **76a** con 1 equivalente del dímero metálico en presencia de 2.3 equivalentes de acetato sódico, en diclorometano y a temperatura ambiente, condujo en 12 horas a los irida- y rodatrínems **77a** y **77b**. Los complejos se aislaron como sólidos estables con rendimientos del 93% y 90%, respectivamente (Esquema III.5). La formación de estos complejos puede explicarse por una ruptura heterolítica del enlace N–H de **76a** por acción de la base externa, de acuerdo a la hipótesis inicial.



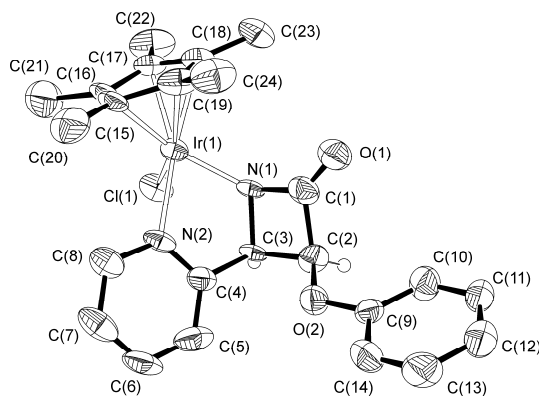
**Esquema III.5**

La estructura del iridatrínem **77a** se confirmó con su correspondiente espectroscopía completa y tras un análisis por difracción de rayos X. La Figura III.1 muestra el diagrama ORTEP correspondiente a **77a**, donde puede observarse la formación del esqueleto tricíclico con un ángulo diedro entre el metalaciclo de cinco eslabones y el anillo lactámico de 55.55°. Este valor está en el mismo rango que el encontrado para el

<sup>113</sup> Martín-Ortiz, M.; Gómez-Gallego, M.; Ramírez de Arellano, C.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12603.

(4*S*,8*S*,9*R*)-10-[(*E*)-etiliden]-4-metoxi-11-oxo-1-azatriciclo-[7.2.0.0<sup>3,8</sup>]undec-2-en-2-carboxilato de alilo (53.74)°, <sup>114</sup> que es un intermedio sintético en la síntesis del inhibidor de  $\beta$ -lactamasa (8*R*,9*R*)-10-[(*E*)-etiliden]-4-metoxi-11-oxo-1-azatriciclo[7.2.0.0<sup>3,8</sup>]undec-2-en 2-carboxilato sódico (Lek157).

La geometría del centro metálico es casi octaédrica, con el ligando Cp\* ocupando tres sitios de coordinación de una cara y el fragmento piridina-amida situado en la cara opuesta con un ángulo de mordida de 75.0(3)°. La distancia entre el iridio y el nitrógeno lactámico de 1.989(9) Å (Ir-N(1)) es unos 0.2 Å más corta que entre el metal y el nitrógeno piridínico (Ir-N(2) = 2.168(8) Å), siendo ambas distancias consistentes con las descritas para derivados de iridio(III) con *N*-arilpicolilamidas.<sup>115</sup> En el anillo de  $\beta$ -lactama, las distancias N(1)-C(1) y C(1)-O(1) de 1.428(14) y 1.222(13) Å, respectivamente, están también de acuerdo con los datos publicados para trinems puramente orgánicos que se han caracterizado por difracción de rayos X.<sup>114,116</sup>



**Figura III.1** Diagrama ORTEP del complejo **77a** (probabilidad de elipsoides, 50%). Los átomos de hidrógeno (excepto los del anillo  $\beta$ -lactámico) se han omitido por claridad. Distancias de enlace (Å) y ángulos (deg) seleccionados: Ir-Cl(1) = 2.434(3), Ir-N(1) = 1.989(9), Ir-N(2) = 2.168(8), N(1)-C(1) = 1.428(14), C(1)-O(1) = 1.222(13); N(1)-Ir(1)-N(2) = 75.0(3).

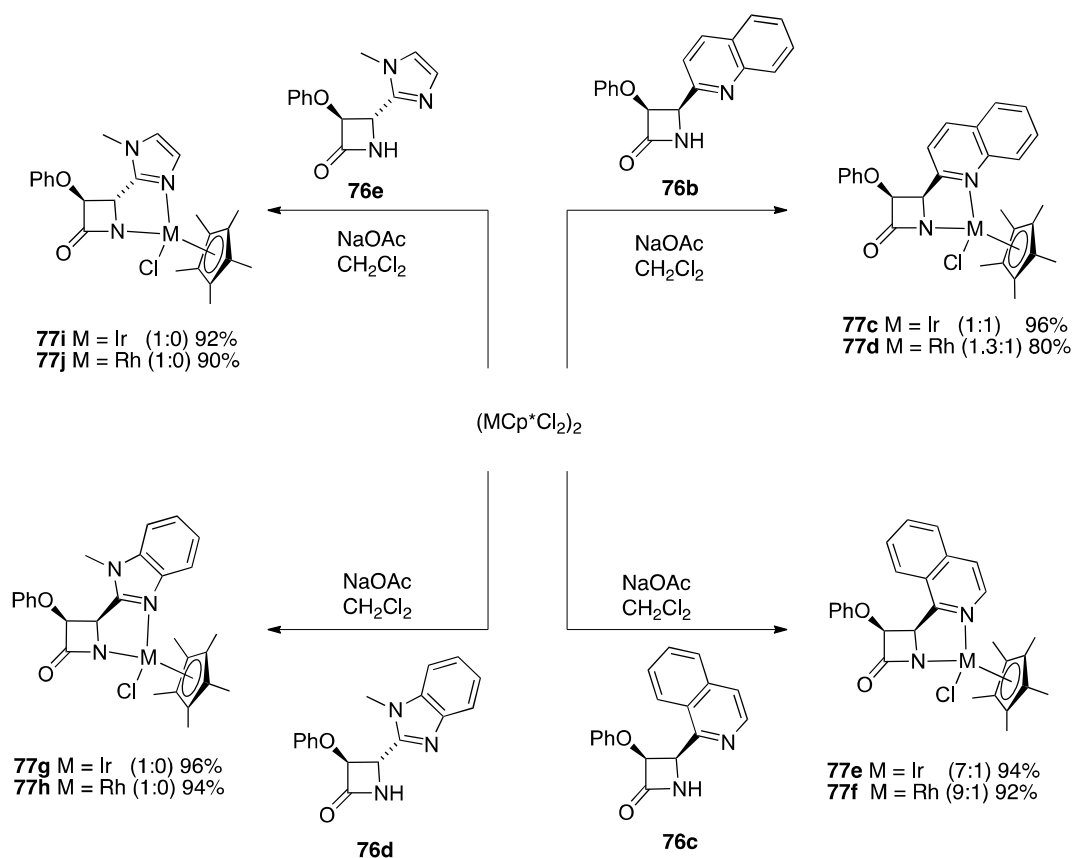
<sup>114</sup> Leban, I.; Selič, L.; Mesar, T.; Copar, A.; Šolmajer, T. *Acta Crystallogr., Sect. C* **2002**, C58, o367.

<sup>115</sup> Dasgupta, M.; Tadesse, H.; Blake, A. J.; Bhattacharya, S. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 3281.

<sup>116</sup> (a) Jacobsen, M. F.; Turks, M.; Hazell, R.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2411. (b) Ramana, C. V.; Dushing, M. P.; Mohapatra, S.; Mallik, R.; Gonnade, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 38.

Los metalatrinems **77a** y **77b** existen en disolución como mezclas diastereoméricas en proporción 5:1 de los dos pares de diastereómeros resultantes de la quiralidad del metal y de los dos CH lactámicos. La característica espectroscópica más relevante de estos compuestos es la presencia de una señal a 175.8 ppm para **77a** y 177.1 ppm para **77b** en sus espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN, que se asigna al grupo carbonílico de la  $\beta$ -lactama del diastereómero mayoritario y que aparece desplazado unas 9 ppm a más bajo campo comparado con **76a** (167.2 ppm). En el espectro de IR la frecuencia  $\nu(\text{CO})$  se observa a  $1696\text{ cm}^{-1}$  para **76a** y  $1684\text{ cm}^{-1}$  para **77b**, desplazadas en este caso más de  $77\text{ cm}^{-1}$  a menor frecuencia que la observada para **76a** ( $1761\text{ cm}^{-1}$ ).

La obtención de estos primeros metalatrinems demuestra la compatibilidad química del proceso de N-H activación *N*-dirigida con el altamente reactivo anillo de 2-azetidinona por lo que nuestro siguiente paso fue la realización de un estudio sobre el alcance de esta metodología por introducción de distintos sustituyentes en la posición 4 del anillo  $\beta$ -lactámico. En las mismas condiciones experimentales utilizadas para la síntesis de **77a** y **77b**, las 2-azetidinonas **76b** y **76c** con sustituyentes quinolina e isoquinolina respectivamente, reaccionaron con los dímeros de Ir y Rh para obtener las correspondientes metalatetrabactamas **77c-77f** (Esquema III.6) con rendimientos excelentes (80-96%).



Esquema III.6

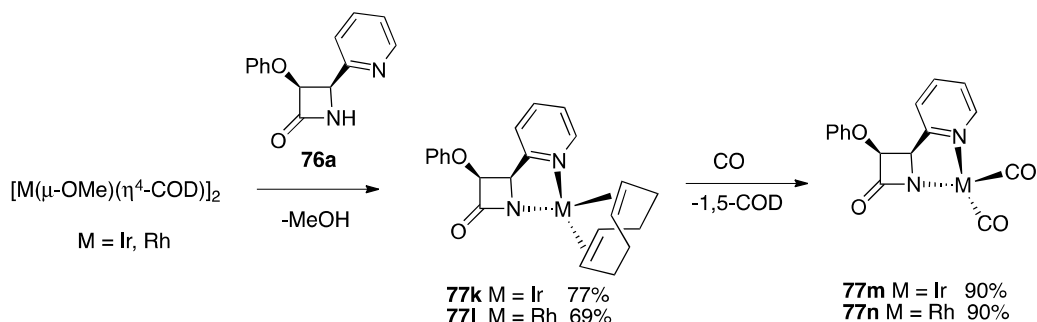
Las reacciones de **76d** y **76e**, que portan derivados de imidazol en la posición 4 del anillo de β-lactama, con los dímeros metálicos de rodio e iridio, permitieron obtener, de manera análoga, las metala-β-lactamas tetracíclicas **77g-77h** y tricíclicas **77i-77j** también con excelentes rendimientos (90-96%). De la misma forma que para **77a** y **77b**, los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN de estos compuestos, muestran singletes entre 177 y 179 ppm para el carbonilo lactámico y sus absorciones en el IR aparecen en el rango de 1685-1703  $\text{cm}^{-1}$ . Las reacciones mostradas en los Esquemas III.5 y III.6 demuestran que el método desarrollado permite la preparación de C-2 metala análogos de tribactamas con esquemas de fusión de anillos [4,5,6], [4,5,6,6], [4,5,5] y [4,5,5,6].

### III.2.4. Síntesis de irida- y rodatrínems con fragmentos d<sup>8</sup>-metálicos tetracoordinados y reacciones de modificación de la esfera de coordinación y el estado de oxidación del metal.

Los dímeros de iridio y rodio con geometría plano-cuadrada  $[M(\mu\text{-OMe})(\eta^4\text{-COD})]_2$  ( $M = \text{Ir, Rh}$ ; COD = 1,5-ciclooctadieno) son también productos de partida muy útiles para introducir fragmentos metálicos  $M(\eta^4\text{-COD})$  en la posición 2 de un sistema de  $\beta$ -lactama tricíclica. El tratamiento de estos dímeros con 1 equivalente de **76a**, en pentano, a temperatura ambiente y durante 4-6 horas, permite la síntesis de los metalatrínems **77k** y **77l**, que contienen los mencionados fragmentos d<sup>8</sup>-metálicos tetracoordinados (Esquema III.7). Estos complejos, se aislaron con rendimientos del 77% y 69% respectivamente. La formación de estos compuestos puede racionalizarse a través de una activación heterolítica del enlace N–H del compuesto **76a** asistida por la piridina y promovida por el grupo metoxilo que actúa como base interna, aunque tampoco puede descartarse que el proceso sea una adición homolítica del N–H al metal, seguida de una eliminación reductora de metanol, dado el carácter de base de Lewis de los complejos plano-cuadrados de iridio(I) y rodio (I).<sup>117</sup> Tal como podía esperarse, y de acuerdo con la estructura plegada tricíclica, se observan cuatro resonancias olefínicas a 5.71, 5.36, 3.68, y 3.61 (**77k**) y 5.65, 4.69, 4.03, y 3.91 (**77l**) ppm en el espectro de <sup>1</sup>H RMN y a 67.8, 65.9, 63.6, y 62.2 (**77k**) y 81.5, 79.9, 79.5, y 79.2 (**77l**) ppm en el espectro de <sup>13</sup>C RMN que son características para esta clase de compuestos, en CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente. De acuerdo con **77a-77j**, el espectro de <sup>13</sup>C RMN también presenta singletes a 172.6 (**77k**) y 174.5 (**77l**) ppm asignables al carbonilo lactámico, mientras que las absorciones en el IR para este grupo carbonilo se observan a 1687 (**77k**) y 1680 (**77l**) cm<sup>-1</sup>. La introducción de estos nuevos fragmentos metálicos minimiza el número de

<sup>117</sup> (a) Werner, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 927. (b) Esteruelas, M. A.; Olivañ, M.; Vélez, A. *Inorg. Chem.* **2013**, 52, 5339. (c) Esteruelas, M. A.; Olivañ, M.; Vélez, A. *Inorg. Chem.* **2013**, 52, 12108.

isómeros obtenidos en la síntesis de los metalatrinems y demuestra una vez más la enorme variabilidad estructural a que se tiene acceso mediante estas metodologías.



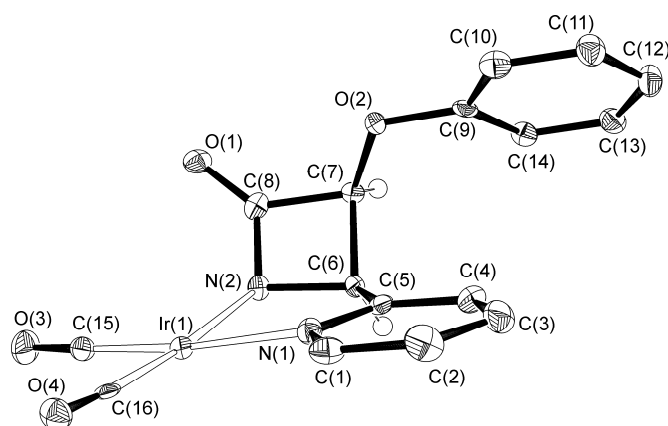
**Esquema III.7**

Nuestro siguiente objetivo fue explorar también la posibilidad de modificación de la esfera de coordinación del metal en estos compuestos tricíclicos. Desde un punto de vista conceptual, la posibilidad de realizar estas modificaciones nos permitiría el desarrollo de una metodología para la preparación de metalatrinems en los que podríamos no solo modificar el metal sino también, mediante cambios en la esfera de coordinación, ser capaces de ajustar las propiedades de estas metala-β-lactamas tricíclicas.

Como prueba de este concepto, llevamos a cabo la sustitución de la diolefina de **77k** y **77l** por CO. Por simple borboteo de este gas a través de una disolución en diclorometano de **77k** o **77l** obtuvimos los derivados *cis*-dicarbonilos **77m** y **77n**, que mantienen inalterado el esqueleto tricíclico (Esquema III.7). Estos compuestos pudieron aislarse como sólidos naranjas y rendimientos del 90% para ambos casos.

El iridatrinem **77m** se caracterizó por análisis de difracción de rayos X. La estructura (Figura III.2) muestra la naturaleza tricíclica de estas especies, siendo en este caso el ángulo diedro entre el metalaciclo de cinco eslabones y el anillo β-lactámico de 53.57°, similar al observado para **77a**. La geometría de coordinación alrededor del átomo de iridio es prácticamente plano-cuadrada, situándose el metal 0.0822 Å fuera del mejor

plano definido por los átomos Ir(1), N(1), N(2), C(15) y C(16). La mayor distorsión con respecto a una geometría ideal es la producida por el ángulo de mordida del piridilamidato N(1)-Ir-N(2) de 77.72(15)°. La separación entre el iridio y el nitrógeno amídico N(2) es de 2.028(4) Å, se asemeja a la observada para el compuesto **77a**, y es unos 0.1 Å más corta que la distancia entre el metal y el nitrógeno pirimidínico (2.111(4) Å). Es interesante mencionar que la distancia de enlace N(2)-C(8) es unos 0.1 Å más corta que su análoga en el caso de **77a** (N(1)-C(1)), lo que sugiere que la sustitución del fragmento Ir( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>)Cl por el correspondiente Ir(CO)<sub>2</sub> produce un aumento en la fuerza del enlace N-CO del anillo  $\beta$ -lactámico. Sin embargo, la distancia C(8)-O(1) de 1.235(5) Å es idéntica a su análoga para el compuesto **77a**.

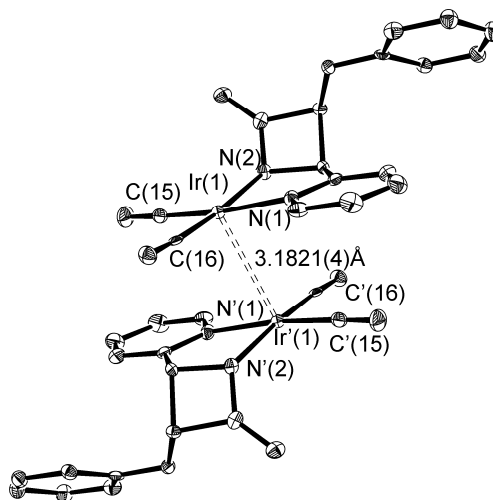


**Figura III.2** Diagrama ORTEP del complejo **77m** (probabilidad de elipsoides, 50%). Los átomos de hidrógeno (excepto los del anillo de  $\beta$ -lactama) se han omitido por claridad. Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) seleccionados: Ir-N(1) = 2.111(4), Ir-N(2) = 2.028(4), N(2)-C(8) = 1.340(6), C(8)-O(1) = 1.235(5); N(1)-Ir-N(2) = 77.72(15).

Es destacable también la asociación de dos moléculas a través de una interacción Ir(dz<sup>2</sup>)-Ir(dz<sup>2</sup>) en el estado sólido (Figura III.3).<sup>118</sup> El dímero resultante muestra una distancia intermolecular metal-metal de 3.1821(4) Å, comparable a la descrita para el

<sup>118</sup> (a) Scheer, P.; Schurig, V.; Walz, L. *Acta Crystallogr., Sect. C* **1990**, C46, 1442. (b) Aullón, G.; Álvarez, S. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 3137. (c) Aullón, G.; Álvarez, S. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 655. (d) Gussenhoven, E. M.; Olmstead, M. M.; Fettingner, J. C.; Balch, A. L. *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 4570.

anión  $[\text{Ir}(\text{Tcbiim})(\text{CO})_2]^-$  (3.183(1) Å; Tcbiim = 4,4',5,5'-tetraciano-2,2-biimidazolato).<sup>119</sup>



**Figura III.3** Asociación de dos moléculas del complejo **77m** a través de la interacción  $\text{Ir}(\text{dz}^2)\text{-Ir}(\text{dz}^2)$ , con una distancia ( $\text{Ir-Ir}$  = 3.1821(4) Å).

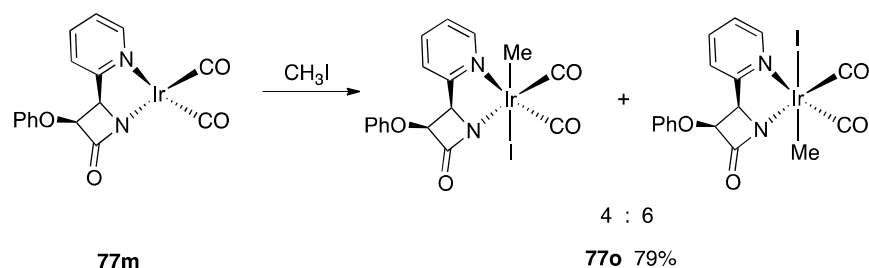
Los espectros de IR y  $^{13}\text{C}$  RMN de **77m** y **77n** son perfectamente consistentes con la estructura mostrada en la Figura III.2. Tal como se espera de una disposición *cis*-dicarbonilo de los fragmentos metálicos, el espectro de IR posee dos bandas a 2061 y 1991  $\text{cm}^{-1}$  para **77m** y 2073 y 2007  $\text{cm}^{-1}$  para **77n** además de la absorción correspondiente al carbonilo lactámico  $\nu(\text{CO})$  a 1706  $\text{cm}^{-1}$  para **77m** y 1705  $\text{cm}^{-1}$  para **77n**. En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN, los ligandos carbonilos aparecen como singletes a 178.9 y 171.9 ppm para **77m** y como dobletes a 186.8 ( $J_{\text{C-Rh}} = 63.0$  Hz) y 185.5 ( $J_{\text{C-Rh}} = 74.0$  Hz) para **77n**. La resonancia del CO lactámico aparece a 173.8 ppm para **77m** y a 174.6 ppm para **77n**.

Los sistemas tricíclicos, incluido el anillo  $\beta$ -lactámico de cuatro miembros, son capaces de tolerar no sólo la acción de bases externas e internas sino también reactivos electrófilos. Como consecuencia, es posible modificar simultáneamente la esfera de

<sup>119</sup> (a) Rasmussen, P. G.; Bailey, O. H.; Bayón, J. C.; Butler, W. M. *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 343. (b) Rasmussen, P. G.; Kolowich, J. B.; Bayón, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7042.



coordinación y el estado de oxidación del centro metálico sin afectar al sensible núcleo  $\beta$ -lactámico. Así, la reacción de **77m** con yoduro de metilo a temperatura ambiente, durante 5 h nos permitió obtener el complejo hexa-coordinado de iridio(III) **77o**, como resultado de la adición oxidante  $S_N2$  del haluro de alquilo sobre el centro metálico de iridio(I) del metalatrinem de partida **77m**. El complejo tribactámico **77o** se aisló como un sólido blanco y con un rendimiento del 79%. Este complejo existe en disolución como una mezcla de diastereómeros en proporción 4:6 (Esquema III.8) cuya estereoquímica fue determinada por experimentos nOe. La presencia de ambas especies queda demostrada por su espectroscopía de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente. Las señales más características en su espectro de  $^1\text{H}$  RMN son la presencia de dos singletes a 1.51 y 1.41 ppm, correspondientes al ligando metilo, que muestran una intensidad relativa de 4:6. De acuerdo con las estructuras propuestas, el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN muestra cuatro resonancias Ir-CO a 163.5, 163.4, 158.4 y 158.3 ppm, además de las señales del CO lactámico a 174.4 y 173.2 ppm y las del grupo metilo a -10.2 y -12.0 ppm.



Esquema III.8

### III.2.5. Osmatrinems con un fragmento $d^4$ -metálico heptacoordinado: activación N-H promovida por hidruro.

Como ya hemos comentado en el Capítulo I de esta memoria, el complejo  $d^2$  hexahidruro saturado  $\text{OsH}_6(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  es capaz de activar enlaces C-H de un amplio rango

de moléculas orgánicas.<sup>55-59,120</sup> Por protonación con ácidos débiles de tipo Brønsted, este complejo elimina una molécula de hidrógeno para dar lugar a hidruros de osmio  $d^4$  que contienen la correspondiente base conjugada como ligando.<sup>121</sup>

Además, se ha comprobado recientemente que este complejo es capaz también de activar enlaces N–H adyacentes a un grupo carbonilo cíclico como los de timina, uracilo, 1-metiltimina, 1-metiluracilo y citosina.<sup>122</sup> En nuestro caso, el tratamiento en tolueno de estos polihidruros con 1 equivalente de **76a** o **76b** a reflujo durante 12 h, nos permitió obtener los osmatrinems **77p** y **77q** (Esquema III.9), que se aislaron como sólidos blancos con rendimientos del 82% y 71%, respectivamente. En estas condiciones de reacción, el hexahidruro de partida experimenta la eliminación reductora de una molécula de hidrógeno para dar lugar a la especie insaturada  $d^4$ -tetrahidruro  $OsH_4(P^iPr_3)_2$ ,<sup>123</sup> que promueve la ruptura heterolítica del enlace N–H lactámico. El intermedio trihidruro resultante está estabilizado por la coordinación del átomo de nitrógeno del sustituyente heterocíclico en la posición 4 del anillo  $\beta$ -lactámico. La formación de **77p** y **77q** es una nueva evidencia de la versatilidad en el número de coordinación, tipo de ligando, y la disposición electrónica y geométrica que es posible

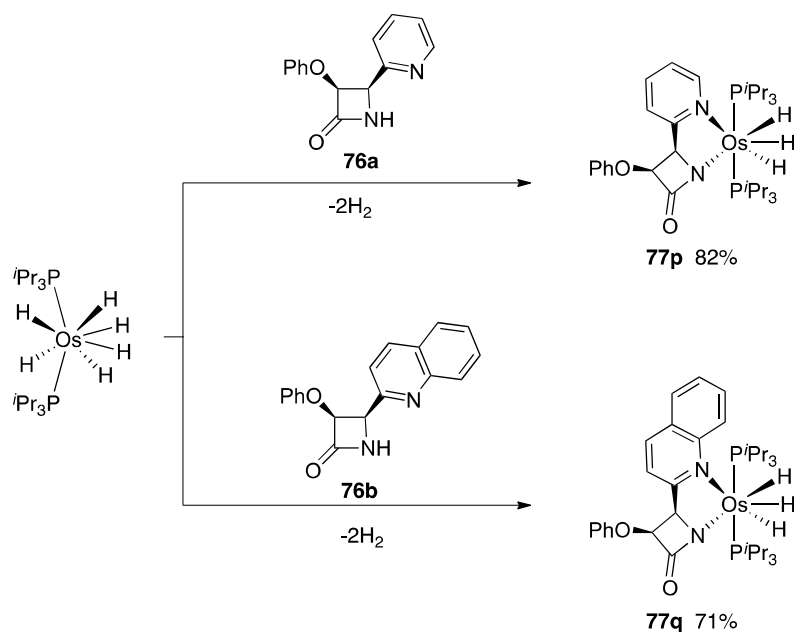
<sup>120</sup> (a) Barrio, P.; Esteruelas, M. A.; Oñate, E. *Organometallics* **2004**, *23*, 1340. (b) Barrio, P.; Esteruelas, M. A.; Oñate, E. *Organometallics* **2004**, *23*, 3627. (c) Baya, M.; Eguillor, B.; Esteruelas, M. A.; Oliván, M.; Oñate, E. *Organometallics* **2007**, *26*, 6556. (d) Eguillor, B.; Esteruelas, M. A.; Oliván, M.; Puerta, M. *Organometallics* **2008**, *27*, 445. (e) Esteruelas, M. A.; Forcén, E.; Oliván, M.; Oñate, E. *Organometallics* **2008**, *27*, 6188. (f) Esteruelas, M. A.; Fernández, I.; Herrera, A.; Martín-Ortiz, M.; Martínez-Álvarez, R.; Olivañ, M.; Oñate, E.; Sierra, M. A.; Valencia, M. *Organometallics* **2010**, *29*, 976. (g) Eguillor, B.; Esteruelas, M. A.; García-Raboso, J.; Oliván, M.; Oñate, E.; Pastor, I. M.; Peñafiel, I.; Yus, M. *Organometallics* **2011**, *30*, 1658. (h) Crespo, O.; Eguillor, B.; Esteruelas, M. A.; Fernández, I.; García-Raboso, J.; Gómez-Gallego, M.; Martín-Ortiz, M.; Oliván, M.; Sierra, M. A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5328. (i) Esteruelas, M. A.; Fernández, I.; Gómez-Gallego, M.; Martín-Ortiz, M.; Molina, P.; Oliván, M.; Otón, F.; Sierra, M. A.; Valencia, M. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 3597.

<sup>121</sup> (a) Atencio, R.; Esteruelas, M. A.; Lahoz, F. J.; Oro, L. A.; Ruiz, N. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 1004. (b) Esteruelas, M. A.; Lahoz, F. J.; López, A. M.; Oñate, E.; Oro, L. A.; Ruiz, N.; Sola, E.; Tolosa, J. I. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 7811. (c) Castillo, A.; Barea, G.; Esteruelas, M. A.; Lahoz, F. J.; Lledós, A.; Maseras, F.; Modrego, J.; Oñate, E.; Oro, L. A.; Ruiz, N.; Sola, E. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 1814. (d) Buil, M. L.; Esteruelas, M. A.; Garcés, K.; García-Raboso, J.; Oliván, M. *Organometallics* **2009**, *28*, 4606. (e) Esteruelas, M. A.; García-Raboso, J.; Oliván, M. *Organometallics* **2011**, *30*, 3844.

<sup>122</sup> (a) Esteruelas, M. A.; García-Raboso, J.; Oliván, M.; Oñate, E. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 5975. (b) Esteruelas, M. A.; García-Raboso, J.; Oliván, M. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 9522.

<sup>123</sup> Eguillor, B.; Esteruelas, M. A.; García-Raboso, J.; Oliván, M.; Oñate, E. *Organometallics* **2009**, *28*, 3700.

obtener en el fragmento metálico de este nuevo tipo de tribactamas a través de la metodología sintética diseñada en el Esquema III.1.

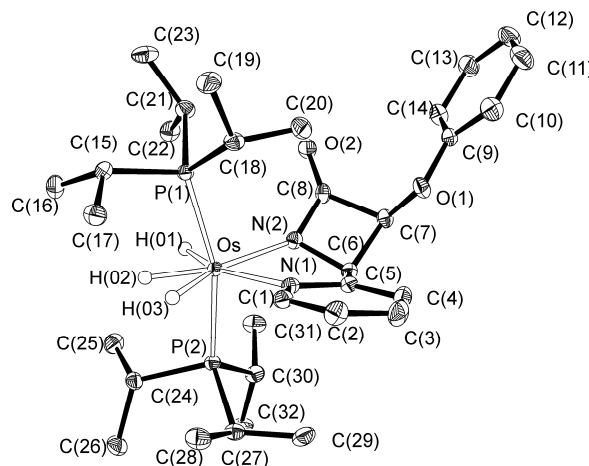


**Esquema III.9**

El osmatrinem **77p** se caracterizó por análisis de difracción de rayos X. La Figura III.4 muestra la estructura tricíclica de la molécula y puede observarse un ángulo diedro entre el metalaciclo de cinco miembros y el ciclo lactámico significativamente más cerrado ( $45.00^\circ$ ) que para **77a** y **77m**. La geometría alrededor del átomo de osmio puede ser racionalizada como una bipirámide pentagonal distorsionada con los ligandos fosfina ocupando las posiciones axiales ( $\text{P}(1)\text{-Os-P}(2) = 163.08(2)^\circ$ ). La esfera de coordinación del metal se completa con la unidad de piridilamidato, que en este caso actúa con un ángulo de mordida  $\text{N}(1)\text{-Os-N}(2)$  de  $73.70(7)^\circ$ , y con los ligandos hidruro. La distancia entre el centro metálico y el átomo de nitrógeno amídico  $\text{N}(2)$  de  $2.1218(19) \text{ \AA}$  es comparable a la descrita para compuestos de tipo osmio-amidato<sup>77d,124</sup> y es  $0.08 \text{ \AA}$  más corta que el enlace entre el osmio y el nitrógeno piridínico  $\text{Os-N}(1)$  de  $2.2062(8) \text{ \AA}$ . Las distancias lactámicas  $\text{N}(2)\text{-C}(8)$  y  $\text{C}(8)\text{-O}(2)$  de  $1.347(3)$  y  $1.223(3) \text{ \AA}$ ,

<sup>124</sup> (a) Flood, T. C.; Lim, J. K.; Deming, M. A. *Organometallics* **2000**, *19*, 2310. (b) Ghosh, A. K.; Kamar, K. K.; Paul, P.; Peng, S.-M.; Lea, G.-H.; Goswami, S. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 6343.

respectivamente, son estadísticamente idénticas a los parámetros encontrados para **77m**. Debido a la naturaleza curvada del sistema tricíclico, los ligandos fosfina del fragmento metálico no son equivalentes.



**Figura III.4** Diagrama ORTEP del complejo **77p** (probabilidad de elipsoides, 50%). Los átomos de Hidrógeno (excepto los del anillo de  $\beta$ -lactama) han sido omitidos por claridad. Distancias de enlace ( $\text{\AA}$ ) y ángulos (deg) seleccionados: Os-N(1) = 2.2062(8), Os-N(2) = 2.1218(19), N(2)-C(8) = 1.347(3), C(8)-O(2) = 1.223(3); P(1)-Os-P(2) = 163.08(2), N(1)-Os-N(2) = 73.70(7).

De acuerdo con esto, el espectro de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN de **77p** y **77q**, en tolueno- $d_8$ , a temperatura ambiente muestra un sistema AB de spines centrado a 27.3 ppm en ambos casos y se define con  $\Delta\nu = 2873$  Hz y  $J_{\text{A-B}} = 680$  Hz (**77p**) y  $\Delta\nu = 1691$  Hz y  $J_{\text{A-B}} = 670$  Hz (**77q**). En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN a temperatura ambiente, el rasgo más característico es la resonancia del hidruro a -11.46 ppm para **77p** y a -11.70 ppm para **77q**, lo que sugiere un proceso de intercambio entre los dos sitios térmicamente activados para los ligandos hidruro de cada molécula. De acuerdo con esto, el espectro de  $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$  RMN de **77p** a 183K contiene a -11.45 ppm un sistema AB de spines, definido por  $\Delta\nu = 778$  Hz y  $J_{\text{A-B}} = 77.5$  Hz, y un singlete a -12.53 ppm. El alto valor de la constante de acoplamiento  $J_{\text{A-B}}$ , para los dos hidruros en disposición *cis* indica que

$H_A$  y  $H_B$  experimentan acoplamiento de intercambio cuántico<sup>125</sup> además del intercambio de posición térmicamente activado. Las resonancias del CO lactámico a 175.2 ppm (77p) y 175.8 (77q) en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN y las bandas  $\nu(\text{CO})$  a 1684 (77p) y 1681 (77q)  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro de IR son características de estos compuestos.

### III.2.6. Osma- y rutenatrinems con un fragmento $d^6$ -metálico bis(fosfina) hexacoordinado: complejos tetrahidroborato como introductores del fragmento metálico

Los complejos que contienen un ligando tetrahidroborato unido al metal a través de dos átomos de hidrógeno puente son conocidos para la mayoría de los metales de transición.<sup>126</sup> En disolución, están en equilibrio con las especies  $M(\eta^1\text{-H-BH}_3)$ , resultantes de la ruptura del puente.<sup>127</sup> De acuerdo con esto, el comportamiento habitualmente esperado supone la pérdida de  $\text{BH}_3$  del ligando  $[\text{BH}_4]^-$ , generando compuestos insaturados de tipo hidruro.<sup>128</sup> El amplio rango de complejos tetrahidroborato con metales de transición conocidos y el hecho probado en el Esquema III.9 de que el ligando hidruro promueve la activación heterolítica del enlace N-H

<sup>125</sup> Castillo, A.; Esteruelas, M. A.; Oñate, E.; Ruiz, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9691.

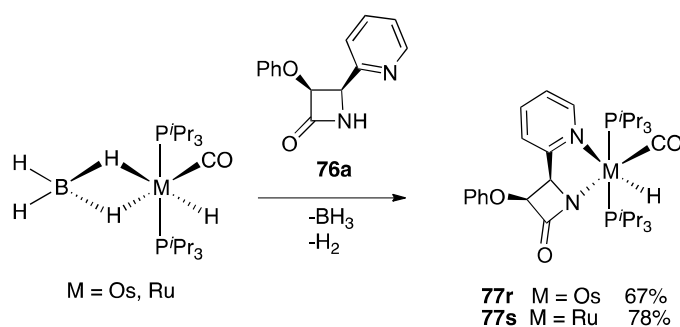
<sup>126</sup> (a) Grace, M.; Beall, H.; Bushweller, C. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 701. (b) Green, M. L. H.; Munakata, H.; Saito, T. *J. Chem. Soc. A* **1971**, 469. (c) Empsall, H. D.; Mentzer, E.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 861. (d) Marks, T. J.; Kolb, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3397. (e) Marks, T. J.; Kolb, J. R. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 263. (f) Kirtley, S. W.; Andrews, M. A.; Bau, R.; Gryniewicz, G. W.; Marks, T. J.; Tipton, D. L.; Whittlesey, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7154. (g) Statler, A. J.; Wilkinson, G.; Thornton-Pett, M.; Hursthouse, M. B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1984**, 1731. (h) Rhodes, L. F.; Venzani, L. M.; Sorato, C.; Albinati, A. *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 3335. (i) Ghilardi, C. A.; Innocenti, P.; Midollini, S.; Ortadini, A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1989**, 2133. (j) Jensen, J. A.; Girolami, G. S. *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 2114. (k) Bianchini, C.; Peñez, J. P.; Peruzzini, M.; Zanolini, F.; Vacca, A. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 279. (l) Werner, H.; Schulz, M.; Esteruelas, M. A.; Oro, L. A. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *445*, 261. (m) Esteruelas, M. A.; Jean, Y.; Lledós, A.; Oro, L. A.; Ruiz, N.; Volatron, F. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 3609. (n) Gusev, D.; Llamazares, A.; Artus, G.; Jacobsen, H.; Berke, H. *Organometallics* **1999**, *18*, 75. (o) Conway, S. L. J.; Doerrer, L. H.; Green, M. L. H.; Leech, M. A. *Organometallics* **2000**, *19*, 630. (p) Hebden, T. J.; Denney, M. C.; Pons, V.; Piccoli, P. M. B.; Koetzle, T. F.; Schultz, A.; Kaminsky, W.; Goldberg, K. I.; Heinekey, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10812. (q) Zhang, J.; Balaraman, E.; Leitius, G.; Milstein, D. *Organometallics* **2011**, *30*, 5716. (r) Alós, J.; Bolaño, T.; Esteruelas, M. A.; Oliván, M.; Oñate, E.; Valencia, M. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 1195.

<sup>127</sup> (a) Demachy, I.; Esteruelas, M. A.; Jean, Y.; Lledós, A.; Maseras, F.; Oro, L. A.; Valero, C.; Volatron, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8388. (b) Duckett, S. B.; Lowe, J. C.; Lowe, J. P.; Mawby, R. J. *Dalton Trans.* **2004**, 3788. (c) Duckett, S. B.; Lowe, J. P.; Mawby, R. J. *Dalton Trans.* **2006**, 2661.

<sup>128</sup> Chamberlain, B.; Duckett, S. B.; Lowe, J. P.; Mawby, R. J.; Stott, J. C. *Dalton Trans.* **2003**, 2603.

lactámico sin afectar el anillo de cuatro miembros, nos llevó a realizar las reacciones de los complejos tetrahidroborato  $MH(\eta^2-H_2BH_2)(CO)(P^iPr_3)_2$  ( $M = Os, Ru$ )<sup>129</sup> con **76a**.

El tratamiento en disolución de tolueno de los tetrahidroboratos de osmio y rutenio con 1 equivalente de **76a**, a reflujo durante 12 h, nos llevó a los osma- y rutenatrinems **77r** y **77s** (Esquema III.10). Estos complejos se aislaron como sólidos marrones, con rendimientos del 67% y 78%, respectivamente. Su formación implica la activación heterolítica del enlace N–H lactámico promovido por uno de los ligandos hidruro de las especies dihidruro insaturadas pentacoordinadas  $MH_2(CO)(P^iPr_3)_2$ , que son generadas como consecuencia de la pérdida de  $BH_3$  en el complejo de partida, de acuerdo al comportamiento previamente mencionado de este tipo de compuestos. Como en el caso de **77p**, la coordinación de la piridina estabiliza el monohidruro insaturado obtenido.

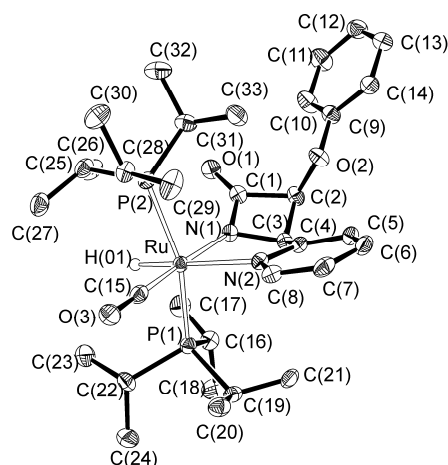


### Esquema III.10

El rutenatrinem **77s** se caracterizó por análisis de difracción de rayos X. La Figura III.5 muestra la estructura tricíclica de la molécula. Se observa un ángulo diedro entre el metalaciclo de cinco miembros y el ciclo lactámico de 37.92°. Este ángulo, en comparación con **77a**, **77m** y **77p** es más cerrado: 18°, 16° y 7°, respectivamente. La

<sup>129</sup> (a) Werner, H.; Esteruelas, M. A.; Meyer, U.; Wrackmeyer, B. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 11. (b) Esteruelas, M. A.; Lahoz, F. J.; Lopez, J. A.; Oro, L. A.; Schlünken, C.; Valero, C.; Werner, H. *Organometallics* **1992**, *11*, 2034. (c) Esteruelas, M. A.; García, M. P.; López, A. M.; Oro, L. A.; Ruiz, N.; Schlünken, C.; Valero, C.; Werner, H. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 5580. (d) Buil, M. L.; Espinet, P.; Esteruelas, M. A.; Lahoz, F. J.; Lledós, A.; Martínez-Ilarduya, J. M.; Maseras, F.; Modrego, J.; Oñate, E.; Oro, L. A.; Sola, E.; Valero, C. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1250. (e) Buil, M. L.; Esteruelas, M. A.; Oñate, E.; Ruiz, N. *Organometallics* **1998**, *17*, 3346. (f) Esteruelas, M. A.; Oro, L. A. *Adv. Organomet. Chem.* **2001**, *47*, 1. (g) Buil, M. L.; Esteruelas, M. A.; Garcés, K.; Oñate, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2250.

comparación apunta a que el metal de transición en la posición 2 del sistema tricíclico y sus ligandos asociados ejercen una marcada influencia en el ángulo diedro del triciclo. La geometría de coordinación alrededor del átomo de rutenio puede ser racionalizada como un octaedro distorsionado con los átomos de fósforo del ligando  $P^iPr_3$  ocupando las posiciones *trans* ( $P(1)-Ru-P(2) = 162.33(2)^\circ$ ).



**Figura III.5** Diagrama ORTEP del complejo **77s** (probabilidad de elipsoides, 50%). Los átomos de hidrógeno (excepto los del anillo de  $\beta$ -lactama) se han omitido por claridad. Distancias de enlace ( $\text{\AA}$ ) y ángulos ( $^\circ$ ) seleccionados:  $Ru-N(1) = 2.117(2)$ ,  $Ru-N(2) = 2.247(2)$ ,  $N(1)-C(1) = 1.350(3)$ ,  $C(1)-O(1) = 1.229(3)$ ;  $P(1)-Ru-P(2) = 162.33(2)$ ,  $N(1)-Ru-N(2) = 75.11(8)$ ,  $H(01)-Ru-N(2) = 169.4(10)$ ,  $C(15)-Ru-N(1) = 176.50(10)$ .

El plano perpendicular está formado por los átomos de nitrógeno  $N(1)$  amídico y el  $N(2)$  piridínico, con un ángulo de mordida de  $75.11(8)^\circ$ . El ligando hidruro está dispuesto en *trans* respecto al  $N(2)$ , ( $H(01)-Ru-N(2) = 169.4(10)^\circ$ ) y el grupo carbonilo está dispuesto en *trans* respecto a  $N(1)$ , ( $C(15)-Ru-N(1) = 176.50(10)^\circ$ ). La distancia de enlace  $Ru-N(1)$  es de  $2.117(2) \text{ \AA}$  y se corresponde con las distancias  $Ru-N$  descritas para complejos de rutenio-amidato<sup>77d,f,130</sup> y es  $0.13 \text{ \AA}$  más corta que la distancia de enlace  $Ru-N(2)$  de  $2.247(2) \text{ \AA}$ . Las distancias lactámicas  $N(1)-C(1)$  y  $C(1)-O(1)$  de

<sup>130</sup> (a) Singh, K. A.; Balamurugan, V.; Mukherjee, R. *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 6497. (b) Fortney, F. C.; Geib, S. J.; Lin, F.; Shepherd, R. E. *Inorg. Chim. Acta* **2005**, 358, 2921. (c) Nag, R. J.; Butcher, R. J.; Bhattacharya, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 1251. (d) Dasgupta, M.; Nag, S.; Das, G.; Nethaji, M.; Bhattacharya, S. *Polyhedron* **2008**, 27, 139.

1.350(3) y 1.229(3) Å, son estadísticamente idénticas a los parámetros mencionados de **77p**.

Los espectros de  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ , y  $^{13}\text{C}$  RMN de **77r** y **77s**, en benceno- $d_6$ , a temperatura ambiente son consistentes con la estructura mostrada en la Figura III.5. De acuerdo con la presencia de un ligando hidruro en estos compuestos, el espectro de  $^1\text{H}$  RMN en la región de alto campo presenta tripletes a -14.69 (**77r**) y -13.33 (**77s**) ppm con constantes de acoplamiento H-P de 21.3 y 24.0 Hz, respectivamente. Como es de esperar para ligandos fosfina no equivalentes, que resultan de la naturaleza curvada de los triciclos, en el espectro de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN se observa un sistema AB de spines centrado a 24.9 (**77r**) y 52.4 (**77s**) ppm y que se define con  $\Delta\nu = 2341$  Hz y  $J_{\text{A-B}} = 634$  Hz y  $\Delta\nu = 2395$  Hz y  $J_{\text{A-B}} = 676$  Hz, respectivamente. En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN, las señales correspondientes al CO  $\beta$ -lactámico aparecen a 174.6 (**77r**) y 175.6 (**77s**) ppm. En el espectro de IR las bandas  $\nu(\text{CO})$  se observan a 1679 (**77r**) y 1670 (**77s**)  $\text{cm}^{-1}$ , junto con las absorciones  $\nu(\text{MC}\equiv\text{O})$  a 1866 (**77r**) y 1881 (**77s**)  $\text{cm}^{-1}$ .

### III.3. Conclusiones

- Se ha sintetizado una nueva clase, de metalatribactamas y metalatetrabactamas con distintos metales de transición y con ligandos asociados en la posición 2 del esqueleto tricíclico.
- Los metalatrinems se han preparado mediante activación heterolítica del enlace N-H de las  $\beta$ -lactamas de partida con un sustituyente en la posición 4 de tipo *N*-heterocíclico (piridina, quinolina, isoquinolina, imidazol y benzimidazol).
- El procedimiento es compatible con un amplio rango de complejos metálicos de partida (dímeros half-sandwich y diolefinas, polihidruros y tetrahidrobóratos) y con bases externas e internas. Esta versatilidad nos ha permitido construir



policiclos conteniendo una gran variedad de fragmentos metálicos ( $d^4$ ,  $d^6$ ,  $d^8$ ), tetra-, hexa- y heptacoordinados.

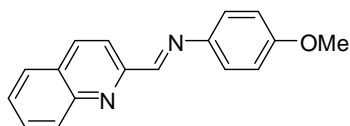
- Una vez formados los metalatrinems, la esfera de coordinación y el estado de oxidación del centro metálico puede ser modificado sin afectar el sensible núcleo  $\beta$ -lactámico.
- El centro metálico tiene una influencia significativa en parámetros relevantes de la tribactama como las frecuencias IR del CO lactámico, que cambia de 1670 a 1710  $\text{cm}^{-1}$ , el ángulo diedro entre los anillos de cuatro y cinco miembros del triciclo, que varía de  $55.55^\circ$  a  $37.92^\circ$  y la distancia de enlace N-CO del anillo  $\beta$ -lactámico que experimenta un notable acortamiento al cambiar  $\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}$  por  $\text{Ir}(\text{CO})_2$ ,  $\text{OsH}_3(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  o  $\text{RuH}(\text{CO})(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$ .

### III.4. Parte Experimental

#### Síntesis de iminas

La 4-metoxi-*N*-(piridin-2-il-metilen)anilina **74a** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito.<sup>131</sup> Las iminas **74b,c** se prepararon a partir de 4-metoxianilina y el correspondiente aldehído en etanol a temperatura ambiente y las iminas **74d,e** se prepararon siguiendo el método general A descrito para la preparación de iminas en el capítulo II (ver página 61).

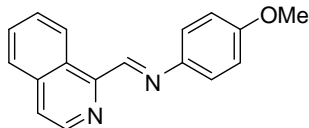
#### 4-metoxi-*N*-(quinolin-2-il-metilen)anilina, **74b**



Una disolución de 2-quinolincarbaldéhid (1.55 g, 9.84 mmol) y 4-metoxianilina (0.88 g, 7.13 mmol) en 20 mL de EtOH se agita 10 h a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se filtra, se disuelve en Et<sub>2</sub>O (40 mL), se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniendo **74b** (1.49 g, 5.70 mmol, 80%) como un sólido naranja.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.75 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 8.10 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 8.03 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.69–7.53 (m, 2H), 7.46–7.39 (m, 1H), 7.36–7.31 (m, 2H), 6.89–6.83 (m, 2H), 3.68 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CHCl<sub>3</sub>): δ = 158.7, 157.7, 154.7, 147.5, 143.0, 136.0, 129.4, 129.1, 128.3, 127.3, 127.0, 122.5, 118.1, 114.1, 55.0. IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): ν = 1622, 1599, 1591 cm<sup>-1</sup>. HRMS ESI calculado para (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O) *m/z*: 263.1179 [M+H]<sup>+</sup>, encontrado 263.1129.

#### (*E*)-*N*-(isoquinolin-1-il-metilen)-4-metoxianilina, **74c**



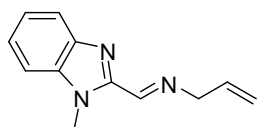
Una disolución de isoquinolin-1-carbaldéhid<sup>132</sup> (0.58 g, 3.70 mmol) y 4-metoxianilina (0.46 g, 3.70 mmol) en 8 mL de EtOH se agita 10 h a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se filtra, se lava con EtOH frío (2 x 2 mL) y se seca, obteniendo **74c** (0.97 g, cuant.), como un sólido rojo.

<sup>131</sup> C. Chien, S. Fujita, S. Yamoto, T. Hara, T. Yamagata, M. Watanabe, K. Mashima, *Dalton Trans.* **2008**, 7, 916.

<sup>132</sup> M. Setoguchi, S. Iimura, Y. Sugimoto, Y. Yoneda, J. Chiba, T. Watanabe, F. Muro, Y. Iigo, G. Takayama, M. Yokoyama, T. Taira, M. Aonuma, T. Takashi, A. Nakayama, N. Machinaga, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 1201.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.70–9.64 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.67 (d, 1H,  $J$  = 5.6 Hz), 7.90–7.84 (m, 1H), 7.75–7.68 (m, 3H), 7.47–7.42 (m, 2H), 7.03–6.97 (m, 2H), 3.86 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\delta$  = 160.1, 159.0, 152.2, 144.1, 142.1, 136.9, 130.2, 128.5, 127.2, 127.1, 127.0, 122.6, 122.4, 114.4, 55.4. IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\nu$  = 1618, 1582, 1503  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ )  $m/z$ : 263.1179  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , encontrado 263.1160.

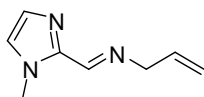
***N*-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metilen)prop-2-en-1-amina, 74d**



Siguiendo el método A, a partir de 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-carbaldehído<sup>133</sup> (0.80 g, 6.05 mmol) y alilamina (1.73 g, 30.28 mmol) en 12 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene **74d** (1.2 g, cuant.) como sólido amarillo.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.55 (s, 1H), 7.85–7.82 (m, 1H), 7.45–7.28 (m, 3H), 6.17–6.02 (m, 1H), 5.33–5.18 (m, 2H), 4.36–4.33 (m, 2H), 4.19 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\delta$  = 155.3, 147.5, 142.6, 137.0, 135.1, 124.4, 122.7, 120.6, 116.5, 109.9, 64.0, 31.9. IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\nu$  = 1649  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NaN}_3$ )  $m/z$ : 222.1002  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , encontrado 222.0985.

***N*-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metilen)prop-2-en-1-amina, 74e**



Siguiendo el método general, a partir de 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (1.25 g, 11.35 mmol) y alilamina (3.20 g, 56.70 mmol) en 25 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene la imina **74e** (1.69 g, cuant.), como un sólido blanco.

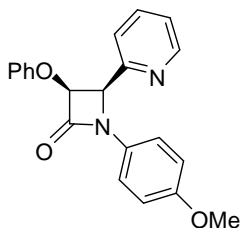
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.33 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.12–5.97 (m, 1H), 5.26–5.12 (m, 2H), 4.25–4.20 (m, 2H), 4.01 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\delta$  = 153.6, 142.8, 135.4, 128.8, 124.5, 115.5, 63.3, 35.0. IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\nu$  = 1650  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_3$ )  $m/z$ : 150.1026  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , encontrado 150.0999.

<sup>133</sup> Plater, M. J.; Barnes, P.; McDonald, L. K.; Wallace, S.; Archer, N.; Gelbrich, T.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 1633.

### Métodos generales para la preparación de $\beta$ -lactamas **75**.

Las  $\beta$ -lactamas **75** se prepararon siguiendo los métodos generales descritos para la preparación de  $\beta$ -lactamas en el capítulo II (ver página 65).

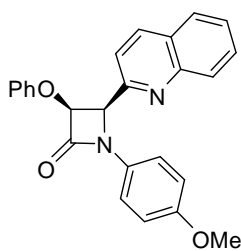
#### ( $\pm$ )-*cis*-1-(4-metoxifenil)-3-fenoxi-4-(piridin-2-il)azetidín-2-ona, **75a**



Siguiendo el método B, a partir de la imina **74a** (3.18 g, 14.98 mmol), Et<sub>3</sub>N (3.03 g, 29.94 mmol) y cloruro de fenoxiacetilo (3.32 g, 19.48 mmol), se obtiene un único isómero *cis* en el crudo de reacción. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 4:6) se obtiene la  $\beta$ -lactama **75a** pura (3.84 g, 11.08 mmol, 74%), como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.54–8.50 (m, 1H), 7.60 (td, 1H, *J* = 7.7, 1.8 Hz), 7.42 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.34–7.29 (m, 2H), 7.21–7.13 (m, 3H), 6.94–6.87 (m, 1H), 6.86–6.79 (m, 4H), 5.61 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz), 5.55 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz), 3.74 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 162.2, 156.9, 156.6, 153.6, 149.3, 136.3, 130.3, 129.2, 123.3, 122.6, 122.2, 118.7, 115.8, 114.5, 81.5, 63.4, 55.4. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  = 1756 cm<sup>-1</sup>. HRMS ESI calculado para (C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>NaN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) *m/z*: 369.1210 [M+Na]<sup>+</sup>, encontrado 369.1174.

#### ( $\pm$ )-*cis*-1-(4-metoxifenil)-3-fenoxi-4-(quinolin-2-il)azetidín-2-ona, **75b**

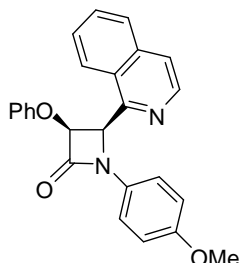


Siguiendo el método B, a partir de la imina **74b** (1.40 g, 5.33 mmol), Et<sub>3</sub>N (1.61 g, 15.91 mmol) y cloruro de fenoxiacetilo (1.36 g, 7.97 mmol), se obtiene un único isómero *cis* en el crudo de reacción. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 8:2) se obtiene la  $\beta$ -lactama **75b** pura (1.48 g, 3.73 mmol, 70%), como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.10 (t, 2H, *J* = 8.9 Hz), 7.80 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.4 Hz), 7.76–7.71 (m, 1H), 7.62–7.52 (m, 2H), 7.38–7.33 (m, 2H), 7.17–7.09 (m, 2H), 6.90–6.78 (m, 5H), 5.74 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz), 5.71 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz), 3.74 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 162.5, 157.0, 156.7, 154.6, 147.7, 136.6, 130.4, 129.8, 129.2, 129.0, 127.8, 127.7, 126.9, 122.4, 119.7, 118.7, 115.9, 114.5, 81.9, 64.0, 55.4.

IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  = 1755, 1511 cm<sup>-1</sup>. HRMS ESI calculado para (C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)  $m/z$ : 397.1547, encontrado 397.1501.

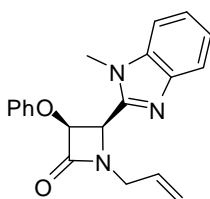
**(±)-*cis*-4-(isoquinolin-1-il)-1-(4-metoxifenil)-3-fenoxiazetidín-2-ona, 75c**



Siguiendo el método B, a partir de la imina **74c** (0.92 g, 3.52 mmol), Et<sub>3</sub>N (1.07 g, 10.56 mmol) y cloruro de fenoxiacetilo (0.90 g, 5.28 mmol), se obtiene un único isómero *cis* en el crudo de reacción. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 4:6) se obtiene la β-lactama **75c** pura (0.76 g, 1.92 mmol, 54%), como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.52 (d, 1H,  $J$  = 5.7 Hz), 8.16 (bd, 1H,  $J$  = 7.9 Hz), 7.86 (d, 1H,  $J$  = 8.3 Hz), 7.69 (t, 1H,  $J$  = 7.6 Hz), 7.63–7.55 (m, 2H), 7.37–7.34 (m, 2H), 7.07 (t, 2H,  $J$  = 8.0 Hz), 6.88–6.78 (m, 3H), 6.68 (d, 2H,  $J$  = 8.1 Hz), 6.21 (d, 1H,  $J$  = 5.2 Hz), 5.82 (d, 1H,  $J$  = 5.2 Hz), 3.76 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 162.3, 157.2, 156.4, 151.8, 142.1, 136.2, 131.1, 129.9, 129.1, 127.5, 127.4, 127.2, 123.8, 122.3, 121.0, 118.9, 116.2, 114.3, 82.2, 55.4, 53.4. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  = 1746, 1512 cm<sup>-1</sup>. HRMS ESI calculado para (C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)  $m/z$ : 397.1547 [M+H]<sup>+</sup>, encontrado 397.1508.

**(±)-*cis*-1-alil-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-fenoxyazetidín-2-ona, 75d**

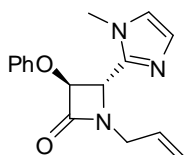


Siguiendo el método B, a partir de la imina **74d** (0.60 g, 3.01 mmol), Et<sub>3</sub>N (1.22 g, 12.05 mmol) y cloruro de fenoxiacetilo (1.03 g, 6.03 mmol), se obtiene un único isómero *cis* en el crudo de reacción. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 4:6) se obtiene la β-lactama **75d** pura (0.59 g, 1.77 mmol, 59%), como un sólido naranja.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.82–7.76 (m, 1H), 7.37–7.26 (m, 3H), 7.21–7.14 (m, 2H), 6.94 (t, 1H,  $J$  = 7.6 Hz), 6.91–6.86 (m, 2H), 5.86–5.71 (m, 1H), 5.65 (d, 1H,  $J$  = 4.8 Hz), 5.40 (d, 1H,  $J$  = 4.8 Hz), 5.26–5.17 (m, 2H), 4.41–4.33 (m, 1H), 3.95–3.87 (m, 1H), 3.78 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 164.8, 156.8, 147.3, 142.3, 136.5, 130.1, 129.4, 123.0, 122.6, 122.1, 120.0, 119.9, 115.8, 109.1, 82.8, 55.9, 43.8,

30.4. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 1762\text{ cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para (C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)  $m/z$ : 334.1550 [M+H]<sup>+</sup>, encontrado 334.1524.

**(±)-*trans*-1-alil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-fenoxiazetidín-2-ona, *trans*-75e**



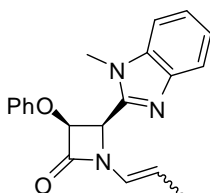
Siguiendo el método A, a partir de la imina **74e** (2.00 g, 13.40 mmol), Et<sub>3</sub>N (5.40 g, 53.60 mmol) y cloruro de fenoxiacetilo (4.50 g, 26.80 mmol), se obtiene un crudo de reacción con una mezcla de isómeros *cis/trans* 1:4. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 3:7) se obtiene la β-lactama ***trans*-75e** pura (1.20 g, 4.23 mmol, 31%), como un sólido amarillo. Se recuperan también 1.50 g (5.30 mmol, 39%) de mezcla *cis/trans*.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.29\text{--}7.18$  (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.00–6.93 (m, 1H), 6.92–6.80 (m, 3H), 5.76–5.61 (m, 1H), 5.56 (bs, 1H), 5.18–5.05 (m, 2H), 4.65 (bs, 1H), 4.24–4.13 (m, 1H), 4.59–4.50 (m, 1H), 3.56 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 164.7, 156.9, 141.8, 131.3, 129.6, 128.7, 122.2, 122.1, 118.8, 115.1, 84.9, 53.9, 43.2, 32.6$ . IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 1763\text{ cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para (C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)  $m/z$ : 284.1394 [M+H]<sup>+</sup>, encontrado 284.1364.

**Método general para la isomerización de las *N*-alil-β-lactamas **75d** y ***trans*-75e**<sup>112</sup>**

[Cl<sub>2</sub>(Cy<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Ru=CHPh] (0.01 mmol) se añade en porciones, bajo Ar sobre una disolución protegida de la luz de la correspondiente *N*-alil-β-lactama (0.20 mmol) en 6 mL de tolueno anhidro. La mezcla se refluxe y se sigue el avance de la reacción por ccf (cromatografía de capa fina) hasta que se consuma la β-lactama de partida. Una vez completada la reacción se enfría a temperatura ambiente, se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice (mezclas hexano:AcOEt) obteniéndose mezclas *E/Z* de las β-lactamas **78a,b**.

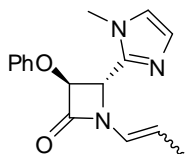
(±)-*cis*-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-fenoxi-1-(prop-1-enil)azetidin-2-ona, **78a**



Siguiendo el método general, a partir de **75d** (0.55 g, 1.65 mmol) y tras purificación por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 7:3), se obtiene **78a** (0.34 g, 1.02 mmol, 62%) con una relación de isómeros *E/Z* de 1.6:1, como un sólido amarillo.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.79–7.74 (m, 2H, *E+Z*), 7.40–7.26 (m, 6H, *E+Z*), 7.22–7.14 (m, 4H, *E+Z*), 6.98–6.86 (m, 6H, *E+Z*), 6.64 (dd, 1H,  $J$  = 14.3, 1.7 Hz, *E*), 6.33 (dd, 1H,  $J$  = 9.3, 1.8 Hz, *Z*), 5.87 (d, 1H,  $J$  = 5.0 Hz, *Z*), 5.71 (d, 1H,  $J$  = 5.0 Hz, *Z*), 5.66 (s, 2H, *E*), 5.17–4.98 (m, 2H, *E+Z*), 3.88 (d, 6H,  $J$  = 1.6 Hz, *E+Z*), 1.61 (dd, 6H,  $J$  = 7.0, 1.7 Hz, *E+Z*).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *E+Z*):  $\delta$  = 163.1, 161.4, 156.8, 156.8, 147.1, 146.4, 142.2, 137.0, 136.9, 129.5, 129.5, 123.3, 122.9, 122.3, 120.8, 120.0, 119.9, 119.5, 116.0, 115.9, 113.5, 111.8, 109.4, 109.3, 83.6, 83.0, 60.2, 58.1, 30.8, 14.9, 12.8. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  = 1758  $\text{cm}^{-1}$ .

(±)-*trans*-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-fenoxi-1-(prop-1-enil)azetidin-2-ona, **78b**



Siguiendo el método general, a partir de *trans*-**75e** (1.10 g, 3.88 mmol) y tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 4:6), se obtiene **78b** (0.70 g, 2.47 mmol, 64%) con una relación de isómeros *E/Z* de 1:6, como un aceite amarillo.

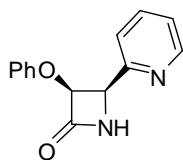
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.31–7.23 (m, 4H, *E+Z*), 7.13 (d, 2H,  $J$  = 1.2 Hz, *E+Z*), 7.05–6.98 (m, 2H, *E+Z*), 6.95–6.85 (m, 6H, *E+Z*), 6.48 (dd, 1H,  $J$  = 14.3, 1.8 Hz, *E*), 6.02 (dd, 1H,  $J$  = 9.0, 1.7 Hz, *Z*), 5.50 (d, 1H,  $J$  = 1.8 Hz, *Z*), 5.45 (d, 1H,  $J$  = 1.9 Hz, *E*), 5.18–5.08 (m, 1H, *Z*), 5.03 (d, 1H,  $J$  = 1.9 Hz, *Z*), 5.01–4.91 (m, 1H, *E*), 4.90 (d, 1H,  $J$  = 1.9 Hz, *E*), 3.68 (s, 3H, *E*), 3.65 (s, 3H, *Z*), 1.63–1.60 (m, 3H, *E*), 1.60 (dd, 3H,  $J$  = 7.2, 1.7 Hz, *Z*).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *E+Z*):  $\delta$  = 162.4, 161.2, 157.0, 142.0, 141.4, 129.7, 129.0, 122.6, 122.5, 122.4, 121.2, 120.1, 116.8, 115.3, 110.8, 85.5, 57.3, 55.7, 32.8, 29.6, 15.0, 12.8. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  = 1754  $\text{cm}^{-1}$ .

### Métodos generales para la preparación de las NH $\beta$ -lactamas

**Método A:** Sobre una disolución a 0°C de la correspondiente *N*-PMP- $\beta$ -lactama **75a-c** (2.2 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (70 mL), se añade lentamente una disolución de CAN (3.82 g, 6.6 mmol) en H<sub>2</sub>O (20 mL) y se sigue el avance de la reacción por ccf hasta que se consume la  $\beta$ -lactama de partida. Una vez completa, se añade AcOEt (3 x 50 mL), disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 mL), disolución saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (2 x 10 mL) y se separan las dos fases. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 30 mL), se juntan las dos fases orgánicas, se lava con salmuera (2 x 20 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice (mezclas hexano-AcOEt) obteniendo las NH  $\beta$ -lactamas **76a-c** analíticamente puras.

**Método B:** Sobre una disolución de la correspondiente  $\beta$ -lactama enamídica **78a,b** (0.20 mmol) en una mezcla de 1,2-dicloroetano-H<sub>2</sub>O (2 mL, 1:1), se añaden secuencialmente RuCl<sub>3</sub>·xH<sub>2</sub>O (0.2 mL, 3.5 mol%) y NaIO<sub>4</sub> (0.4 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se consume la  $\beta$ -lactama de partida (ccf). Se neutraliza con disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con AcOEt (2 x 5 mL). La fase orgánica se concentra, el residuo se redissuelve en acetona (15 mL), se añade NaHCO<sub>3</sub> saturado (0.33 mL) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.02 mmol) y se agita 15 min. La mezcla se extrae con AcOEt (2 x 20 mL), se lava con agua, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice (mezclas hexano-AcOEt), obteniendo las NH  $\beta$ -lactamas **76d,e** analíticamente puras.

#### (±)-*cis*-3-fenoxi-4-(piridin-2-il)azetidín-2-ona, **76a**



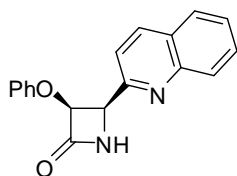
Siguiendo el método A, a partir de la  $\beta$ -lactama **75a** (1.00 g, 2.88 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (90 mL) y CAN (4.74 g, 8.66 mmol) en H<sub>2</sub>O (30 mL), se obtiene, tras purificar mediante cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 4:6) la  $\beta$ -lactama **76a** (0.41 g, 1.72 mmol, 60%), como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.46 (bd, 1H, *J* = 4.8 Hz), 7.69–7.63 (m, 1H), 7.51 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.36 (bs, 1H), 7.20–7.10 (m, 3H), 6.90 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 6.79 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 5.54 (dd, 1H, *J* = 4.8, 2.6 Hz), 5.22 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 167.2, 157.0, 155.6, 149.1, 136.6, 129.4, 123.4, 122.5, 122.4, 115.9,



83.7, 59.8. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 1761\text{ cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para (C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)  $m/z$ : 241.0972 [M+H]<sup>+</sup>, encontrado 241.0976.

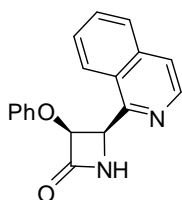
**(±)-*cis*-3-fenoxi-4-(quinolin-2-il)azetidín-2-ona 76b**



Siguiendo el método A, a partir de la β-lactama **75b** (0.70 g, 1.76 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (60 mL) y CAN (2.90 g, 5.30 mmol) en H<sub>2</sub>O (18 mL), se obtiene, tras purificar mediante cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 6:4) la β-lactama **76b** (0.38 g, 1.32 mmol, 75%), como un sólido pardo.

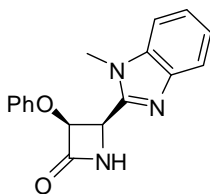
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.18$  (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz),  $8.03$  (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz),  $7.82$  (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz),  $7.74$ – $7.68$  (m, 1H),  $7.65$  (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz),  $7.58$ – $7.52$  (m, 1H),  $7.17$ – $7.10$  (m, 2H),  $6.92$ – $6.82$  (m, 3H),  $6.75$  (bs, 1H),  $5.66$  (dd, 1H,  $J = 4.8, 2.5$  Hz),  $5.40$  (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 166.7, 157.0, 155.8, 147.4, 136.4, 129.8, 129.3, 129.0, 127.7, 126.8, 122.3, 119.6, 115.8, 83.9, 60.0$ . IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 1764\text{ cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para (C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)  $m/z$ : 291.1128 [M+H]<sup>+</sup>, encontrado 291.1129.

**(±)-*cis*-4-(isoquinolin-1-il)-3-fenoxiazetidín-2-ona, 76c**



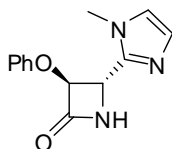
Siguiendo el método A, a partir de la β-lactama **75c** (0.35 g, 0.88 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (30 mL) y CAN (1.45 g, 2.65 mmol) en H<sub>2</sub>O (9 mL), se obtiene, tras purificar mediante cromatografía en gel de sílice (Hex-AcOEt 6:4) la β-lactama **76c** (0.11 g, 0.36 mmol, 41%) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 9.05$  (s, 1H),  $8.52$  (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz),  $8.20$  (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz),  $7.96$  (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz),  $7.78$  (d, 1H,  $J = 5.7$  Hz),  $7.73$  (dd, 1H,  $J = 8.4, 6.7$  Hz),  $7.59$  (dd, 1H,  $J = 8.4, 6.7$  Hz),  $7.08$  (dd, 2H,  $J = 8.6, 7.3$  Hz),  $6.85$ – $6.80$  (m, 1H),  $6.63$  (dd, 2H,  $J = 7.6, 1.6$  Hz),  $5.96$  (dd, 1H,  $J = 5.0, 1.4$  Hz),  $5.92$  (d, 1H,  $J = 5.0$  Hz). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz):  $\delta = 166.0, 157.1, 155.2, 141.4, 135.2, 130.1, 129.2, 127.2, 127.0, 126.3, 124.5, 121.8, 120.4, 115.7, 83.5, 55.3$ . IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu = 1759\text{ cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para (C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)  $m/z$ : 291.1128 [M+H]<sup>+</sup>, encontrado 291.1130.

**(±)-*cis*-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-fenoxiazetidín-2-ona, 76d**

Siguiendo el método general B, a partir de la β-lactama **78a** (0.30 g, 0.90 mmol),  $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  (6 mg, 0.04 mmol),  $\text{NaIO}_4$  (0.38 g, 1.80 mmol) en 1,2-DCE (4 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (4 mL), se obtiene, tras purificar mediante cromatografía en gel de sílice (AcOEt) la β-lactama **76d** (0.03 g, 0.11 mmol, 13%), como un sólido pardo.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.80 (d, 1H,  $J$  = 7.3 Hz), 7.44 (bs, 1H), 7.38–7.27 (m, 3H), 7.22 (dd, 2H,  $J$  = 8.6, 7.3 Hz), 7.00 (d, 1H,  $J$  = 7.4 Hz), 6.94 (d, 2H,  $J$  = 7.7 Hz), 5.71 (bd, 1H,  $J$  = 4.7 Hz), 5.40 (d, 1H,  $J$  = 4.7 Hz), 3.77 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 165.6, 157.0, 148.9, 142.1, 136.7, 129.6, 123.2, 122.9, 122.4, 119.9, 116.1, 109.2, 84.2, 52.5, 30.4. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  = 1772  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ )  $m/z$ : 294.1237  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , encontrado 294.1238.

**(±)-*trans*-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-fenoxiazetidín-2-ona, 76e**

Siguiendo el método B, a partir de la β-lactama **78b** (0.66 g, 2.33 mmol),  $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  (17 mg, 0.08 mmol),  $\text{NaIO}_4$  (0.97 g, 4.66 mmol) en 1,2-DCE (11 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (11 mL), se obtiene, tras purificar mediante cromatografía en gel de sílice (AcOEt) la β-lactama **76e** (0.09 g, 0.37 mmol, 16%), como un sólido rojizo.

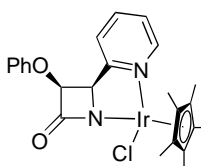
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.55 (bs, 1H), 7.31–7.25 (m, 2H), 7.07–6.97 (m, 4H), 6.91 (bs, 1H), 5.47 (bs, 1H), 4.82 (d, 1H,  $J$  = 1.8 Hz), 3.62 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 165.6, 157.1, 143.7, 129.7, 128.1, 122.5, 122.4, 115.6, 86.3, 51.7, 32.8. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  = 1769  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$ )  $m/z$ : 244.1081  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , encontrado 244.1081.

**Método general para la preparación de metalatrinems y metalatetrabactamas.**

Una disolución de  $[\text{MCp}^*\text{Cl}_2]_2$  ( $\text{M} = \text{Ir}, \text{Rh}$ )<sup>107</sup> (10  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{AcONa}$  (47  $\mu\text{mol}$ ) y la correspondiente NH β-lactama (20  $\mu\text{mol}$ ) en 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se agita a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se filtra a través de una fina capa de celita y el disolvente se elimina a presión reducida. El sólido obtenido se disuelve en la mínima

cantidad de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se precipita con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se filtra, obteniendo los complejos puros. La relación de diastereómeros se determina por  $^1\text{H}$  NMR mediante integración de señales bien resueltas correspondientes a cada uno de los diastereómeros, indicando el isómero mayoritario como [M] y el minoritario como [m]. En todos los casos la separación de los diastereómeros no fue posible bajo ninguna de las condiciones probadas, incluyendo cromatografía, cristalización y disgregación.

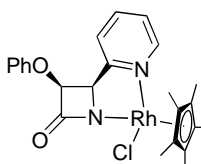
### Iridatrinem **77a**



Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **76a** (20.0 mg, 83  $\mu\text{mol}$ ),  $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (33.4 mg, 42  $\mu\text{mol}$ ) y NaOAc (16.1 mg, 197  $\mu\text{mol}$ ) en 4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 5:1 de **77a** (46 mg, 77  $\mu\text{mol}$ , 93%), como un sólido amarillo.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.88 (d, 1H,  $J$  = 5.6 Hz, [m]), 8.59 (d, 1H,  $J$  = 5.6 Hz, [M]), 7.71 (td, 2H,  $J$  = 7.7, 1.6 Hz, [M+m]), 7.40–7.20 (m, 8H, [M+m]), 7.13–7.05 (m, 4H, [M+m]), 7.02–6.94 (m, 2H, [M+m]), 5.75 (d, 1H,  $J$  = 4.5 Hz, [M]), 5.74 (d, 1H,  $J$  = 4.4 Hz, [m]) 5.14 (d, 1H,  $J$  = 4.5 Hz, [M]), 4.89 (d, 1H,  $J$  = 4.4 Hz, [m]), 1.87 (s, 15H, [M]), 1.82 (s, 15H, [m]).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , [M]):  $\delta$  = 175.8, 162.5, 158.0, 150.3, 137.8, 129.5, 124.5, 122.5, 121.8, 115.7, 86.5, 82.7, 65.6, 9.8. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  = 1696  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para  $(\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{IrN}_2\text{O}_2)$   $m/z$ : 567.1619  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , encontrado 567.1632.

### Rodatrinem **77b**

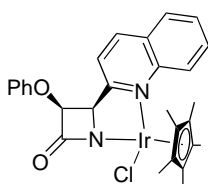


Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **76a** (20.0 mg, 83  $\mu\text{mol}$ ),  $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (25.9 mg, 42  $\mu\text{mol}$ ) y NaOAc (16.1 mg, 197  $\mu\text{mol}$ ) en 4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 5:1 de **77b** (38 mg, 75  $\mu\text{mol}$ , 90%), como un sólido marrón.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.88 (d, 1H,  $J$  = 5.6 Hz, [m]), 8.56 (d, 1H,  $J$  = 5.6 Hz, [M]), 7.68 (td, 2H,  $J$  = 7.7, 1.5 Hz, [M+m]), 7.38–7.14 (m, 8H, [M+m]), 7.11–7.05 (m, 4H, [M+m]), 6.96 (td, 2H,  $J$  = 7.3, 1.2 Hz, [M+m]), 5.66 (d, 1H,  $J$  = 4.5 Hz, [M]),

5.65 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz, [m]), 4.85 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz, [M]), 4.58 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz, [m]), 1.89 (s, 15H, [M]), 1.83 (s, 15H, [m]).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , [M]):  $\delta = 177.1, 161.6, 158.1, 149.7, 137.5, 129.5, 124.2, 122.9, 121.7, 115.7, 94.8$  (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 8.3$  Hz), 83.2, 64.7, 9.9. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1684\text{ cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{Rh}$ )  $m/z$ : 477.1044  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , encontrado 477.1051.

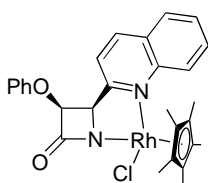
### Iridatetrabactama **77c**



Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **76b** (20.0 mg, 69  $\mu\text{mol}$ ),  $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (27.1 mg, 34  $\mu\text{mol}$ ) y NaOAc (13.4 mg, 163  $\mu\text{mol}$ ) en 3 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 1:1 de **77c** (43.1 mg, 66  $\mu\text{mol}$ , 96%), como un sólido amarillo.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.64$  (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz), 8.39 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz), 8.18 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 8.11 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 7.92–7.72 (m, 5H), 7.67–7.51 (m, 3H), 7.38–7.20 (m, 6H), 7.09–6.91 (m, 4H), 6.14 (d, 1H,  $J = 4.3$  Hz), 5.92 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz), 5.34 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz), 5.17 (d, 1H,  $J = 4.3$  Hz), 1.88 (s, 15H), 1.70 (s, 15H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.6, 175.0, 163.8, 163.8, 158.3, 158.0, 146.3, 145.7, 138.2, 138.0, 132.3, 131.0, 130.1, 129.6, 129.3, 129.1, 128.3, 128.2, 127.6, 127.4, 121.9, 121.6, 119.1, 118.7, 115.9, 87.3, 86.3, 86.3, 83.2, 68.6, 67.9, 10.5, 9.7$ . IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1697\text{ cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{IrN}_2\text{O}_2$ )  $m/z$ : 617.1776  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , encontrado 617.1787.

### Rodatetrabactama **77d**

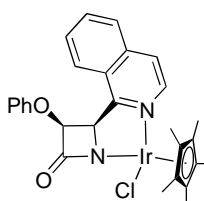


Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **76b** (25.0 mg, 86  $\mu\text{mol}$ ),  $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (26.6 mg, 43  $\mu\text{mol}$ ) y NaOAc (16.7 mg, 204  $\mu\text{mol}$ ) en 4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 1.3:1 de **77d** (39 mg, 69  $\mu\text{mol}$ , 80%), como un sólido naranja.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , señales anchas):  $\delta = 8.73$  (s, 1H, [m]), 8.43 (s, 1H, [M]), 8.22–8.11 (m, 2H, [M+m]), 7.98–7.76 (m, 5H, [M+m]), 7.64–7.53 (m, 2H, [M+m]), 7.45 (s, 1H, [M]), 7.41–7.17 (m, 6H, [M+m]), 7.14–6.84 (m, 4H, [M+m]), 5.93 (s, 1H,

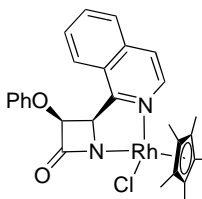
[m]), 5.84 (s, 1H, [M]), 5.24 (s, 1H, [m]), 4.98 (s, 1H, [M]), 1.92 (s, 15H, [M]), 1.71 (s, 15H, [m]).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz, [M+m]):  $\delta$  = 179.0, 176.6, 164.9, 163.6, 158.7, 158.5, 147.1, 146.2, 138.2, 138.0, 131.4, 131.0, 130.1, 129.9, 129.7, 129.6, 129.5, 128.8, 128.5, 127.7, 127.4, 122.2, 121.9, 120.1, 119.7, 116.3, 95.9 (d,  $J_{\text{C-Rh}}$  = 8.3 Hz), 94.7 (d,  $J_{\text{C-Rh}}$  = 8.3 Hz), 84.8, 84.3, 68.5, 67.2, 11.1, 10.1. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  = 1690  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{Rh}$ )  $m/z$ : 527.1200  $[\text{M-Cl}]^+$ , encontrado 527.1197.

### Iridatetrabactama **77e**



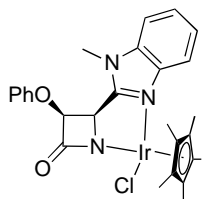
Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **76c** (19.0 mg, 65  $\mu\text{mol}$ ),  $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (26.1 mg, 32  $\mu\text{mol}$ ) y NaOAc (12.4 mg, 152  $\mu\text{mol}$ ) en 3 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 7:1 de **83e** (39.8 mg, 61  $\mu\text{mol}$ , 94%), como un sólido amarillo.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.46 (d, 1H,  $J$  = 6.4 Hz, [M]), 8.41–8.37 (m, 1H, [m]), 8.01 (d, 1H,  $J$  = 8.4 Hz, [M]), 7.91 (d, 1H,  $J$  = 8.3 Hz, [M]), 7.83 (dd, 1H,  $J$  = 8.1, 6.8 Hz, [M]), 7.80–7.76 (m, 2H, [m]), 7.69 (d, 1H,  $J$  = 6.4 Hz, [M]), 7.65 (dd, 1H,  $J$  = 8.3, 6.8 Hz, [M]), 7.22 (dd, 2H,  $J$  = 8.7, 7.2 Hz, [M]), 7.18–7.13 (m, 1H, [m]), 7.08–7.04 (m, 2H, [m]), 6.99–6.94 (m, 3H, [M]), 6.87–6.81 (m, 3H, [m]), 6.60 (d, 2H,  $J$  = 8.2 Hz, [m]), 6.04 (d, 1H,  $J$  = 4.6 Hz, [M]), 6.01 (d, 1H,  $J$  = 4.7 Hz, [m]), 5.61 (d, 1H,  $J$  = 4.6 Hz, [M]), 5.05 (d, 1H,  $J$  = 4.7 Hz, [m]), 1.95 (s, 15H, [M]), 1.86 (s, 15H, [m]).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , [M]):  $\delta$  = 176.2, 164.8, 158.3, 142.5, 136.0, 132.2, 129.3, 128.4, 128.0, 126.4, 125.8, 123.2, 121.9, 116.5, 86.6, 85.7, 66.3, 9.8. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  = 1699  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ESI ( $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{IrN}_2\text{O}_2$ )  $m/z$ : 617.1776  $[\text{M-Cl}]^+$ , encontrado 617.1772.

**Rodatetrabactama 77f**

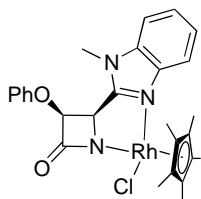
Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **76c** (19.0 mg, 65  $\mu$ mol),  $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (19.8 mg, 32  $\mu$ mol) y NaOAc (12.4 mg, 152  $\mu$ mol) en 3 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene después de precipitar, una mezcla de diastereómeros 9:1 de **77f** (33.6 mg, 60  $\mu$ mol, 92%), como un sólido naranja.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.42 (d, 1H,  $J$  = 6.4 Hz, [M]), 8.33–8.30 (m, 1H, [m]), 7.91–7.88 (m, 2H, [M]), 7.88–7.80 (m, 1H, [m]), 7.80–7.75 (m, 2H, [M]), 7.74–7.67 (m, 1H, [m]), 7.60 (dd, 1H,  $J$  = 8.2, 6.8 Hz, [M]), 7.20 (dd, 2H,  $J$  = 8.7, 7.1 Hz, [M]), 7.12 (dd, 1H,  $J$  = 8.5, 7.2 Hz, [m]), 7.08–7.04 (m, 2H, [m]), 6.97–6.92 (m, 3H, [M]), 6.86–6.77 (m, 3H, [m]), 6.60 (d, 2H,  $J$  = 8.5 Hz, [m]), 5.92 (d, 1H,  $J$  = 4.6 Hz, [M]), 5.90 (d, 1H,  $J$  = 4.5 Hz, [m]), 5.30 (d, 1H,  $J$  = 4.6 Hz, [M]), 5.06 (d, 1H,  $J$  = 4.5 Hz, [m]), 1.95 (s, 15H, [M]), 1.90 (s, 15H, [m]).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , [M]):  $\delta$  = 177.3, 163.8, 158.3, 141.8, 135.9, 132.0, 129.2, 127.9, 127.7, 126.4, 126.0, 122.9, 121.8, 116.5, 94.8 (d,  $J_{\text{C-Rh}}$  = 8.3 Hz), 86.2, 65.2, 9.9. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  = 1688  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para  $(\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{Rh})$   $m/z$ : 527.1200  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , encontrado 527.1219.

**Iridatetrabactama 77g**

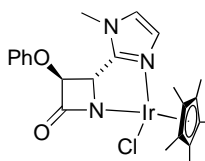
Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **76d** (21.0 mg, 71  $\mu$ mol),  $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (28.5 mg, 36  $\mu$ mol) y NaOAc (138 mg, 169  $\mu$ mol) en 3 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene después de precipitar, un único diastereómero de **77g** (45.0 mg, 69  $\mu$ mol, 96%), como un sólido amarillo.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.65–7.60 (m, 1H), 7.46–7.36 (m, 3H), 7.32–7.25 (m, 2H), 7.18 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz), 7.03–6.96 (m, 1H), 5.82 (d, 1H,  $J$  = 4.5 Hz), 5.04 (d, 1H,  $J$  = 4.5 Hz), 3.87 (s, 3H), 1.99 (s, 15H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 175.9, 159.7, 157.8, 138.4, 137.0, 129.5, 123.8, 123.3, 122.0, 117.4, 115.9, 110.9, 86.2, 83.1, 56.5, 32.0, 10.6. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  = 1703  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para  $(\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{IrN}_3\text{O}_2)$   $m/z$ : 620.1885  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , encontrado 620.1896.

**Rodatetrabactama 77h**

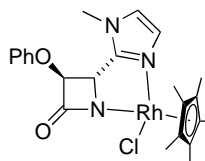
Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **76d** (19.0 mg, 65  $\mu$ mol),  $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (20 mg, 32  $\mu$ mol) y NaOAc (12.6 mg, 153  $\mu$ mol) en 3 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene después de precipitar, un único diastereómero **77h** (34.5 mg, 61  $\mu$ mol, 94%), como un sólido naranja.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.73–7.68 (m, 1H), 7.44–7.35 (m, 4H), 7.31–7.25 (m, 1H), 7.18 (d, 2H,  $J$  = 8.1 Hz), 7.01–6.95 (m, 1H), 5.73 (d, 1H,  $J$  = 4.5 Hz), 4.73 (d, 1H,  $J$  = 4.5 Hz), 3.78 (s, 3H), 1.98 (s, 15H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 177.3, 157.9, 157.5, 139.1, 137.2, 129.5, 123.4, 123.0, 121.9, 117.2, 115.9, 110.7, 94.5 (d,  $J_{\text{C-Rh}}$  = 8.6 Hz), 83.9, 56.0, 31.6, 10.6. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  = 1690  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{Rh}$ )  $m/z$ : 530.1309  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , encontrado 530.1325.

**Iridatrinem 77i**

Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **76e** (23.0 mg, 94  $\mu$ mol),  $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (37.0 mg, 47  $\mu$ mol) y NaOAc (18.2 mg, 222  $\mu$ mol) en 5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene después de precipitar, un único diastereómero de **77i** (52.3 mg, 86  $\mu$ mol, 92%), como un sólido amarillo.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.31–7.20 (m, 4H), 7.03–6.92 (m, 3H), 4.92 (d, 1H,  $J$  = 2.3 Hz), 4.73 (d, 1H,  $J$  = 2.3 Hz), 3.54 (s, 3H), 1.91 (s, 15H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 175.2, 157.8, 153.7, 129.5, 124.4, 122.9, 122.2, 117.1, 85.5, 84.9, 57.4, 34.3, 9.9. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu$  = 1695  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{IrN}_3\text{O}_2$ )  $m/z$ : 570.1728  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , encontrado 570.1734.

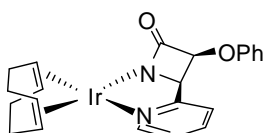
**Rodatrinem 77j**

Siguiendo el método general, a partir de la  $\beta$ -lactama **76e** (22.0 mg, 90  $\mu$ mol),  $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$  (28.0 mg, 45  $\mu$ mol) y NaOAc (17.5 mg, 210  $\mu$ mol) en 5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtiene después de precipitar, un único diastereómero de **77j** (41.7 mg, 81  $\mu$ mol, 90%), como un sólido naranja.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.26–7.16 (m, 4H), 7.00–6.90 (m, 3H), 4.93 (d, 1H,  $J$

= 2.3 Hz), 4.39 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz), 3.41 (s, 15H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta = 177.4, 158.2, 151.9, 129.9, 125.0, 123.4, 122.6, 117.6, 94.4$  (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 8.5$  Hz), 85.8, 57.3, 34.3, 10.3. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1684\text{ cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{Rh}$ )  $m/z$ : 480.1153  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , encontrado 480.1157.

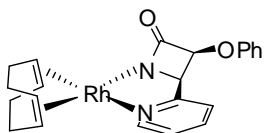
### Rodatrinem 77k



Sobre una disolución amarilla de  $[\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\eta^4\text{-COD})]_2$  (91.5 mg, 0.138 mmol) en pentano (10 mL) se añade **76a** (66.3 mg, 0.276 mmol). La suspensión resultante se agita durante 4 h a temperatura ambiente, formándose una suspensión naranja. El sólido naranja se lava con pentano (2 x 3 mL) y se seca a vacío, obteniendo 115 mg (77%) del complejo **77k**.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 8.05$  (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.50 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.07 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.99 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.71 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.95 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.32-1.54 (m, 8H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.62 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 172.6, 166.0, 158.3, 148.5, 139.1, 129.8, 123.9, 122.6, 122.2, 115.9, 84.1, 67.8, 66.9, 65.9, 63.6, 62.2, 32.8, 32.3, 31.9, 30.1$ . IR ( $\text{CHCl}_2$ ):  $\nu = 1687\text{ cm}^{-1}$ . Anal. Elem. calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{IrN}_2\text{O}_2$ : C, 48.96; H, 4.29; N, 5.19, encontrado: C, 48.63; H, 4.29; N, 5.14. HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{IrN}_2\text{O}_2$ )  $m/z$ : 539.1344  $[\text{M}]^+$ , encontrado: 539.1306.

### Rodatrinem 77l



Sobre una disolución amarilla pálida de  $[\text{Rh}(\mu\text{-OMe})(\eta^4\text{-COD})]_2$ <sup>134</sup> (100.0 mg, 0.149 mmol) en pentano (10 mL) se añade **76a** (72.0 mg, 0.299 mmol), la suspensión resultante se agita durante 6 h a temperatura ambiente intensificándose durante este tiempo el color amarillo. El sólido amarillo brillante se lava con pentano (2 x 3 mL) y se seca a vacío, obteniendo 93 mg (69%) del complejo **77l**.

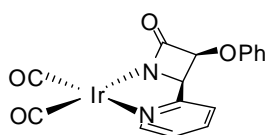
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.73$  (m, 2H), 7.28 (m, 4H), 7.06 (d,  $J = 7.8$  Hz,

<sup>134</sup> Usón, R.; Oro, L. A.; Cabeza, J. A. *Inorg. Synth.* **1985**, 23, 126.



2H), 6.98 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.59 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 4.82 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 2.17-1.75 (m, 8H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.47 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  174.5, 164.8, 158.5, 148.0, 138.2, 129.8, 123.5, 123.0, 122.1, 116.1, 83.7 (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 2.2$  Hz), 81.5 (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 12.5$  Hz), 79.9 (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 11.7$  Hz), 79.5 (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 13.2$  Hz), 79.2 (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 12.4$  Hz), 65.6, 31.1, 31.4, 31.2, 29.6. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 1680\text{ cm}^{-1}$ . Anal. Elem. Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{Rh}$ : C, 58.67; H, 5.15; N, 6.22, encontrado: C, 59.04; H, 5.36; N, 5.97. HRMS ESI calculado para  $(\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{Rh})$   $m/z$ : 473.0707  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , encontrado: 473.0747.

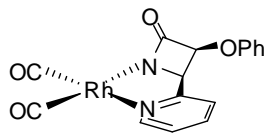
### Iridatrinem 77m



Sobre una disolución naranja de **77k** (200 mg, 0.372 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) se borbotea CO durante 10 min. Transcurrido este tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida y se añade pentano, el sólido naranja que precipita se lava con más pentano (3 x 2 mL) y se seca a vacío, obteniendo 163 mg (90%) del complejo **77m**.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 8.85 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.55 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 3H), 5.82 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 5.25 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  178.9, 173.8, 171.9, 163.4, 158.0, 153.9, 140.9, 129.9, 125.2, 123.6, 122.6, 116.0, 85.2, 66.9. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 2061, 1991, 1706\text{ cm}^{-1}$ . Anal. Elem. calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{IrN}_2\text{O}_4$ : C, 39.34; H, 2.27; N, 5.74, encontrado: C, 38.94; H, 2.55; N, 5.50. HRMS ESI calculado para  $(\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{IrN}_2\text{O}_4)$   $m/z$ : 511.0253  $[\text{M}]^+$ , encontrado: 511.0241.

### Rodatrinem 77n

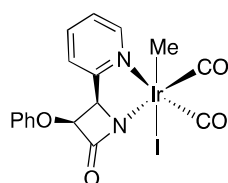


Sobre una disolución marrón del complejo **77l** (100 mg, 0.186 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) se borbotea CO durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida y se añade pentano, el sólido naranja que precipita se lava con más pentano (3 x 2 mL) y se seca a vacío, obteniendo 80 mg (90%) del complejo **77n**.

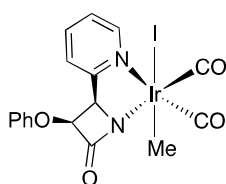
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 8.61 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.90 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.29 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.06-6.98 (m, 3H), 5.72 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H),

5.10 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 186.8$  (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 63.0$  Hz), 185.5 (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 74.0$  Hz), 174.6, 163.5, 158.2, 153.1, 139.6, 129.9, 124.0, 123.1, 122.0, 115.6, 84.0, 66.2. IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\nu = 2073, 2007, 1705\text{ cm}^{-1}$ . Elem. Anal. Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{Rh}$ : C, 48.14; H, 3.03; N, 7.02, encontrado: C, 48.33; H, 2.96; N, 7.42. HRMS ESI calculado para  $(\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{Rh})\ m/z$ : 398.9931  $[\text{M}]^+$ , encontrado: 398.9847.

### Iridatrinem 77o



minoritario



Mayoritario

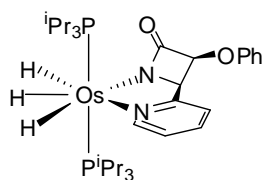
Sobre una suspensión naranja de **77m** (123.0 mg, 0.252 mmol) en pentano se añade  $\text{CH}_3\text{I}$  (4 mL) y la mezcla resultante se agita protegida de la luz solar durante 5 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida y se añade pentano. El sólido blanco que precipita se lava con más pentano (3 x 2 mL) y se seca a vacío, obteniendo 122.6 mg (79%) del complejo **77o**. Este complejo fue aislado como una mezcla de diastereómeros, con una proporción 4:6.<sup>135</sup> La relación de diastereómeros fue determinada por  $^1\text{H}$  NMR, mediante integración de señales bien resueltas correspondientes a cada uno de los diastereómeros, se indica el isómero mayoritario como [M] y el minoritario como [m].

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 8.89$  (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H, [M]), 8.66 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H, [m]), 8.08-8.02 (m, 2H, [M]+[m]), 7.61-7.45 (m, 4H, [M]+[m]), 7.38-7.31 (m, 4H, [M]+[m]), 7.15-7.03 (m, 6H, [M]+[m]), 5.87 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H, [M]), 5.85 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H, [m]), 5.46 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H, [m]), 5.37 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H, [M]), 1.51 (s, 3H, [m]), 1.41 (s, 3H, [M]).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.47 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , [M]+[m]):  $\delta = 174.4, 173.2, 163.5, 163.4, 161.1, 160.2, 158.4, 158.3, 158.0, 157.9, 153.8, 152.0, 141.0, 130.0, 126.5, 126.3, 124.1, 124.0, 122.7, 116.2, 116.0, 84.4, 83.2, 69.2, 66.5, -10.2, -12.0$ . IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\nu = 2113, 2060, 1710\text{ cm}^{-1}$ . Elem. Anal. calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{IrN}_2\text{O}_4$ : C, 32.44; H, 2.24; N, 4.45, encontrado: C, 32.64; H, 2.65; N, 4.25. HRMS ESI calculado

<sup>135</sup> La estereoquímica de los diastereómeros fue determinada mediante experimentos nOe. La irradiación de la resonancia a 1.41 ppm (Ir- $\text{CH}_3$ ) aumenta (1.20%) la resonancia a 5.37 ppm (CH lactámico), mientras la saturación de la resonancia a 1.51 ppm (Ir- $\text{CH}_3$ ) aumenta (0.69%) la resonancia a 8.66 ppm (CH piridínico).

para (C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>IrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) *m/z*: 630.9701 [M]<sup>+</sup>, encontrado: 630.9761.

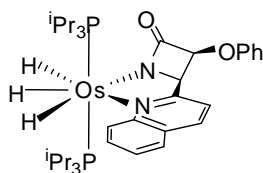
### Osmatrinem **77p**



Sobre una disolución incolora de OsH<sub>6</sub>(P<sup>*i*</sup>Pr<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>136</sup> (100 mg, 0.193 mmol) en tolueno (10 mL), se añade **76a** (46.5 mg, 0.193 mmol) y se calienta a reflujo durante 12 h. Transcurrido este tiempo, el disolvente se evapora a presión reducida y se añade pentano. El sólido blanco que precipita se lava con más pentano (3 x 2 mL) y se seca a vacío, obteniendo 117 mg (82%) del complejo **77p**.

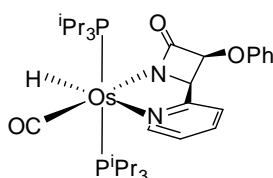
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>7</sub>D<sub>8</sub>): δ = 9.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.48 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.20 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.31 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.27 (m, 3H), 1.93 (m, 3H), 1.20 (dd, *J*<sub>H-H</sub> = 6.8 Hz, *J*<sub>H-P</sub> = 12.4 Hz, 9H), 1.20 (dd, *J*<sub>H-H</sub> = 6.8 Hz, *J*<sub>H-P</sub> = 12.4 Hz, 9H), 1.02 (dd, *J*<sub>H-H</sub> = 7.1 Hz, *J*<sub>H-P</sub> = 11.8 Hz, 9H), 0.94 (dd, *J*<sub>H-H</sub> = 7.1 Hz, *J*<sub>H-P</sub> = 11.6 Hz, 9H), -11.46 (br, 3H). <sup>1</sup>H{<sup>31</sup>P} NMR (500 MHz, C<sub>7</sub>D<sub>8</sub>, 183 K, alto campo): -11.45 (sistema AB, Δ*v* = 778, *J*<sub>A-B</sub> = 77.5, 2H, OsH), -12.53 (sa, 1H, OsH). *T*<sub>1(min)</sub> (ms, OsH, 500 MHz, C<sub>7</sub>D<sub>8</sub>, 233 K): 123 ± 4 (-11.41 ppm); 138 ± 4 (-12.54 ppm). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz, C<sub>7</sub>D<sub>8</sub>, 298 K): δ 27.3 (sistema AB, Δ*v* = 2873, *J*<sub>A-B</sub> = 680). <sup>13</sup>C NMR (100.4 MHz, C<sub>7</sub>D<sub>8</sub>): δ = 175.2, 161.5, 158.8, 156.2, 134.0, 129.1, 122.4, 121.2, 121.1, 116.5, 84.7, 68.4, 29.8 (dd, *J*<sub>C-P</sub> = 20.6 Hz, *J*<sub>C-P</sub> = 2.9 Hz), 26.5 (dd, *J*<sub>C-P</sub> = 21.3 Hz, *J*<sub>C-P</sub> = 2.2 Hz), 20.7, 20.4, 19.6, 19.5. IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): ν = 1684 cm<sup>-1</sup>. Elem. Anal. Calculado para C<sub>32</sub>H<sub>56</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>OsP<sub>2</sub>: C, 51.04; H, 7.50; N, 3.72, encontrado: C, 51.64; H, 7.40; N, 3.46. HRMS ESI calculado para (C<sub>32</sub>H<sub>55</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>OsP<sub>2</sub>) *m/z*: 753.3430 [M-H]<sup>-</sup>, encontrado: 753.3350.

<sup>136</sup> Aracama, M.; Esteruelas, M. A.; Lahoz, F. J.; López, J. A.; Meyer, U.; Oro, L. A.; Werner, H. *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 288.

**Osmatrinem 77q**

Sobre una disolución incolora de  $\text{OsH}_6(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (100 mg, 0.193 mmol) en tolueno (10 mL) se añade **76b** (56.2 mg, 0.193 mmol) y se calienta a reflujo durante 12 h. Transcurrido este tiempo, el disolvente se evapora a presión reducida y se añade pentano. El sólido blanco que precipita se lava con más pentano (3 x 2 mL) y se seca a vacío, obteniendo 110 mg (71%) del complejo **77q**.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 9.74 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.56-7.06 (m, 9H), 6.87 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 5.83 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 4.93 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 2.19 (m, 3H), 1.85 (m, 3H), 1.17 (dd,  $J_{\text{H-H}}$  = 7.0 Hz,  $J_{\text{H-P}}$  = 12.4 Hz, 9H), 1.07 (dd,  $J_{\text{H-H}}$  = 7.1 Hz,  $J_{\text{H-P}}$  = 12.2 Hz, 9H), 0.97 (dd,  $J_{\text{H-H}}$  = 7.5 Hz,  $J_{\text{H-P}}$  = 12 Hz, 9H), 0.82 (dd,  $J_{\text{H-H}}$  = 7.1 Hz,  $J_{\text{H-P}}$  = 10.9 Hz, 9H), -11.70 (br, 3H).  $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_7\text{D}_8$ , 183 K, alto campo): -11.04 (sa, 2H, OsH), -13.03 (sa, 1H, OsH).  $T_{1(\text{min})}$  (ms, OsH, 300 MHz,  $\text{C}_7\text{D}_8$ , 233 K);  $54 \pm 4$  (-11.01 ppm);  $65 \pm 4$  (-12.97 ppm).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , 298 K):  $\delta$  27.3 (sistema AB,  $\Delta\nu$  = 1691,  $J_{\text{A-B}}$  = 670).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 175.8, 163.7, 159.2, 148.3, 136.2, 135.6, 129.7, 129.1, 128.8, 128.5, 126.7, 121.8, 119.9, 116.9, 86.3, 71.6, 29.8 (dd,  $J_{\text{C-P}}$  = 20.4 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 3.1 Hz), 26.7 (dd,  $J_{\text{C-P}}$  = 19.8 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 2.7 Hz), 21.3, 21.0, 20.1. IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\nu$  = 1681  $\text{cm}^{-1}$ . Elem. Anal. Calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_2\text{OsP}_2$ : C, 53.91 H, 7.16; N, 3.49, encontrado: C, 53.62; H, 6.99; N, 3.68. HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{36}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_2\text{OsP}_2$ )  $m/z$ : 803.3507  $[\text{M-H}]^+$ , encontrado: 803.3545.

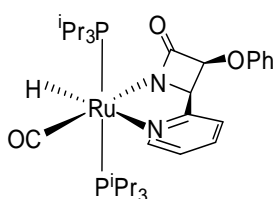
**Osmatrinem 77r**

Sobre una disolución incolora de  $\text{OsH}(\eta^2\text{-H}_2\text{BH}_2)(\text{CO})(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (100 mg, 0.180 mmol) en tolueno (10 mL) se añade **76a** (43.4 mg, 0.180 mmol) y se calienta a reflujo durante 12 h. Transcurrido este tiempo, el disolvente se evapora a presión reducida y se añade pentano. El sólido marrón que precipita se lava con más pentano (3 x 2 mL) y se seca a vacío, obteniendo 105 mg (67%) del complejo **77r**.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 9.15 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 7.47 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 6.87

(m, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.29 (td,  $J_{H-H} = 6.1$  Hz,  $J_{H-P} = 1.8$  Hz, 1H), 5.47 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 2.71 (m, 3H), 2.32 (m, 3H), 1.31 (dd,  $J_{H-H} = 6.9$  Hz,  $J_{H-P} = 12.9$  Hz, 9H), 1.30 (dd,  $J_{H-H} = 6.9$  Hz,  $J_{H-P} = 12.6$  Hz, 9H), 0.99 (dd,  $J_{H-H} = 6.7$  Hz,  $J_{H-P} = 12.5$  Hz, 9H), 0.97 (dd,  $J_{H-H} = 6.3$  Hz,  $J_{H-P} = 12.8$  Hz, 9H), -14.69 (t,  $J_{H-P} = 21.3$  Hz, 1H).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (121 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , 298 K):  $\delta$  24.9 (sistema AB,  $\Delta\nu = 2341$ ,  $J_{A-B} = 634$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.4 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 188.3 (t,  $J_{C-P} = 9.8$  Hz), 174.6, 161.2, 159.1, 154.7, 135.1, 129.7, 122.3, 121.8, 121.2, 116.8, 84.8, 67.9, 28.4 (dd,  $J_{C-P} = 21.3$  Hz,  $J_{C-P} = 2.2$  Hz), 27.4 (dd,  $J_{C-P} = 21.3$  Hz,  $J_{C-P} = 2.2$  Hz), 20.7, 20.4, 19.6, 19.5. IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\nu$  = 1866, 1679  $\text{cm}^{-1}$ . Elem. Anal. Calculado para  $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_3\text{OsP}_2$ : C, 50.88; H, 6.99; N, 3.60, encontrado: C, 50.82; H, 6.90; N, 3.55. HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{33}\text{H}_{55}\text{N}_2\text{O}_3\text{OsP}_2$ )  $m/z$ : 781.3480  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , encontrado: 781.3299.

### Rutenatrinem 77s



Sobre una disolución incolora de  $\text{RuH}(\eta^2\text{-H}_2\text{BH}_2)(\text{CO})(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  (100 mg, 0.215 mmol) en tolueno (10 mL) se añade **76a** (51.6 mg, 0.215 mmol) y se calienta a reflujo durante 3 h. Transcurrido este tiempo, el disolvente se evapora a presión reducida y se añade pentano. El sólido marrón que precipita se lava con más pentano (3 x 2 mL) y se seca a vacío, obteniendo 115 mg (78%) del complejo **77s**.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 9.09 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 6.54 (td,  $J_{H-H} = 5.8$  Hz,  $J_{H-P} = 1.8$  Hz, 1H), 5.57 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 4.53 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 2.76 (m, 3H), 2.29 (m, 3H), 1.43 (dd,  $J_{H-H} = 6.0$  Hz,  $J_{H-P} = 12.0$  Hz, 9H), 1.43 (dd,  $J_{H-H} = 9.0$  Hz,  $J_{H-P} = 15.0$  Hz, 9H), 1.13 (dd,  $J_{H-H} = 6.0$  Hz,  $J_{H-P} = 7.2$  Hz, 9H), 1.09 (dd,  $J_{H-H} = 2.8$  Hz,  $J_{H-P} = 7.2$  Hz, 9H), -13.33 (t,  $J_{H-P} = 24.0$  Hz, 1H).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (121 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , 298 K):  $\delta$  52.4 (sistema AB,  $\Delta\nu = 2395$ ,  $J_{A-B} = 676$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.3 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 207.0, 175.6, 161.4, 159.2, 153.9, 135.7, 129.7, 121.9, 121.7, 121.5, 116.8, 84.7, 66.1, 27.6 (dd,  $J_{C-P} = 16.6$  Hz,  $J_{C-P} = 2.6$  Hz), 26.6 (dd,  $J_{C-P} = 15.7$  Hz,  $J_{C-P} = 2.6$  Hz), 20.6, 20.4, 19.6, 19.5. IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\nu$  = 1881, 1670  $\text{cm}^{-1}$ . Elem. Anal. calculado para  $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}_2\text{Ru}$ : C, 57.46; H, 7.89; N, 4.06, encontrado: C, 57.82; H, 7.57; N, 4.37. HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{33}\text{H}_{55}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}_2\text{Ru}$ )  $m/z$ : 691.2738  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , encontrado: 691.2735.

*Capítulo IV.*

**Reacciones de Fragmentación del Anillo  
de 2-Azetidinona Promovidas por  $(P^iPr_3)_2OsH_6$**

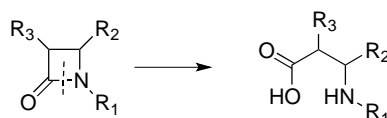


## Capítulo IV. Reacciones de Fragmentación del Anillo de 2-Azetidinona

### Promovidas por $(P^iPr_3)_2OsH_6$

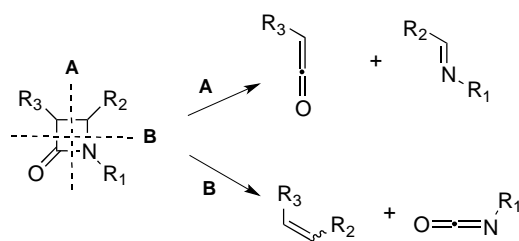
#### IV.1. Introducción

La elevada tensión anular del anillo de 2-azetidinona hace que cualquiera de los cuatro enlaces sencillos que lo forman puedan romperse con relativa facilidad. La ruptura más frecuente, y biológicamente más relevante es la del enlace N1–C2, que es la responsable de la actividad biológica de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Adicionalmente, esta ruptura se ha usado profusamente en la síntesis de  $\beta$ -aminoácidos (Esquema IV.1).<sup>137</sup>



Esquema IV.1

Menos frecuente es la ruptura simultánea de dos de sus enlaces. Esta fragmentación puede ocurrir de dos formas. La fragmentación de tipo A es la reacción inversa a la reacción de Staudinger y produce una cetena y una imina, mientras que la fragmentación de tipo B produce una olefina y un isocianato (Esquema IV.2).

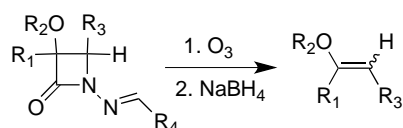


Esquema IV.2

<sup>137</sup> (a) Kiss, L.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 4438 y referencias allí citadas. (b) Kiss, L.; Forró, E.; Fuster, S.; Fülöp, F. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 6528. (c) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Amino Acids*, 2ª ed; Juaristi, E.; Soloshonok, V. Eds.; Wiley-Interscience: New Jersey, 2005; Vol. 20, pp. 477-495. (d) Angélaud, R.; Zhong, Y.-L.; Maligres, P.; Lee, J.; Askin, D. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1949. (e) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 1837. (f) Deshmukh, A. R.; Bhawal, M.; Krishnaswamy, D.; Govande, V. V.; Shinkre, B. A.; Jayanthi, A. *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 1889.



Ambas fragmentaciones se observan en la espectrometría de masas por impacto electrónico de los anillos de 2-azetidinona,<sup>138</sup> mientras que la fragmentación de tipo A ocurre cuando se irradia (UV) una  $\beta$ -lactama.<sup>139</sup> La pirólisis de una 2-azetidinona produce una fragmentación de tipo B.<sup>140</sup> La termólisis del anillo de 2-azetidinona ocurre con retención casi completa de la estereoquímica de la 2-azetidinona del compuesto de partida, y debe ocurrir a través de un proceso de cicloreversión [ $\sigma 2s + \sigma 2a$ ]. Finalmente, la ozonólisis de *N*-arilidien- o alquiliden-2-azetidinonas provoca una fragmentación de tipo B a temperatura ambiente (Esquema IV.3).<sup>141</sup>



**Esquema IV.3**

La reacción de 2-azetidinonas con diferentes complejos de metales de transición ocurre por coordinación del complejo metálico a cualquiera de los centros coordinantes del anillo, o bien como se ha discutido en el capítulo anterior por inserción N–H dirigida por un anillo de azina. Este comportamiento es marcadamente diferente de las lactonas análogas que reaccionan con complejos derivados de Pt-, Rh- e Ir- de baja valencia por adición oxidante del metal al enlace de éster generando las correspondientes metalalactonas.<sup>142</sup>

<sup>138</sup> (a) Bourgeois, G.; Picard, J. P.; Cwio, F. P.; Palomo, C. *Adv. Mass Spectrom.* **1989**, 11A, 876. (b) Georgiev, V. S.; Coomber, D. C.; Mullen, G. B. *Org. Mass. Spectrom.* **1988**, 224.

<sup>139</sup> (a) Fischer, M. *Chem. Ber.* **1968**, 101, 2669. (b) Pérez-Ruiz, R.; Saez, J.; Domingo, L. R.; Jiménez, M. C.; Miranda, M. A. *Org. Bio. Chem.* **2012**, 39, 7928.

<sup>140</sup> (a) Paquette, L. A.; Wyvratt, M. J.; Allen, O. R., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1763. Un ejemplo relacionado se ha descrito en 2-azetidinonas, (b) Kappe, C. O.; Kollenz, G.; Natech, K.-P.; Leung-Toung, R.; Wentrup, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 488.

<sup>141</sup> (a) Alcaide, B.; Miranda, M.; Pérez-Castells, J.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 297. (b) Alcaide, B.; Pérez-Castells, J.; Polanco, C.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6012. (c) Ardua, D.; Sordo, T. L.; *J. Phys. Chem. A* **2003**, 107, 10171.

<sup>142</sup> (a) Mizutani, T.; Uesaka, T.; Ogoshi, H. *Organometallics*, **1995**, 14, 341. (b) Aye, K.-T.; Ferguson, G.; Lough, A. J.; Puddephatt, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 767. (c) Aye, K.-T.;

En este capítulo se presenta un nuevo tipo de fragmentación del anillo de 2-azetidinona promovida por el complejo de osmio(VI)  $(P^iPr_3)_2OsH_6$  en el que se rompen simultáneamente los enlaces N1–C4 y C2–C3, en un proceso que implica una doble activación C–H, para formar al final un osmapoliciclo. Esta fragmentación es general para *N*-aril-2-azetionas conteniendo en C4 un sustituyente piridina, quinolina o isoquinolina y un resto alcoxiarilo o alcoxialquilo en posición C3. El mecanismo de esta reacción se ha estudiado usando cálculos DFT.

## IV.2. Discusión de Resultados

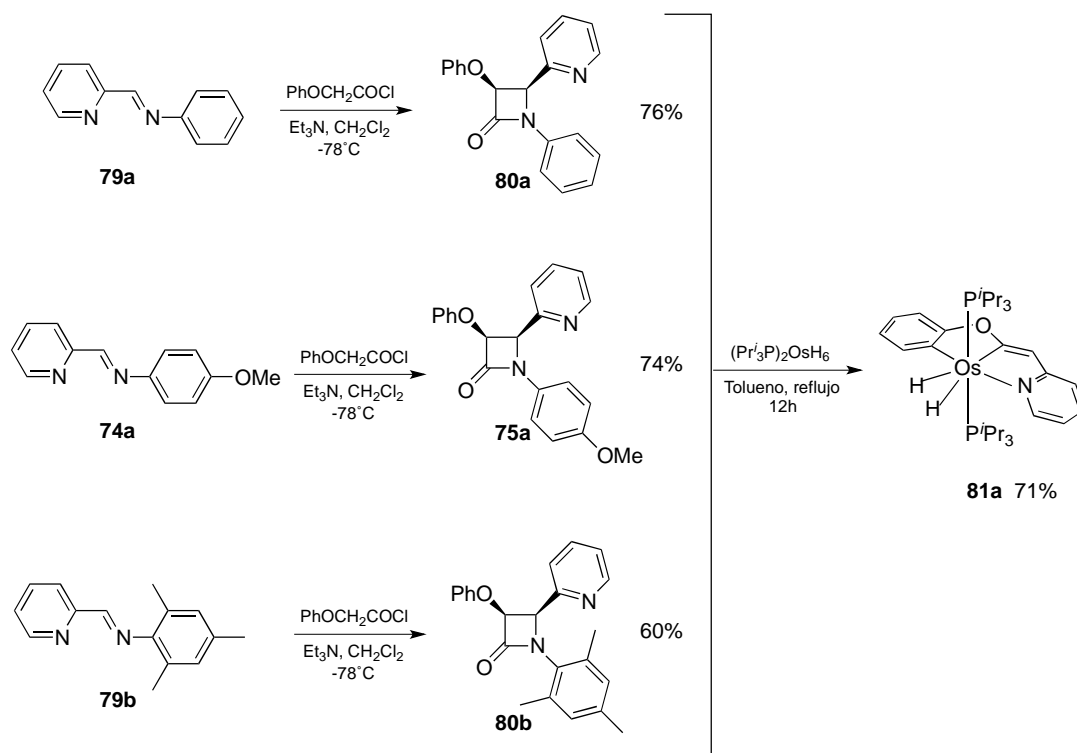
### IV.2.1. Reacciones de Fragmentación

Las  $\beta$ -lactamas empleadas en este estudio se prepararon desde las correspondientes iminas con diferentes cloruros de ácido. Las iminas **74a** y **79** se sintetizaron por condensación de las distintas arilaminas y 2-piridil-, 2-quinolinil- y 2-isoquinolinilcarbaldehídos, en diclorometano en presencia de  $MgSO_4$  a temperatura ambiente. En todos los casos los rendimientos obtenidos en la preparación de las iminas fueron prácticamente cuantitativos lo que permitió el uso directo de éstas en el siguiente paso sintético.

La  $\beta$ -lactama **80a** se preparó desde la imina **79a**<sup>131</sup> y el cloruro de fenoxiacetilo en diclorometano a  $-78^\circ C$  en presencia de  $Et_3N$ , como único isómero *cis* y con un 76% de rendimiento. La reacción de la  $\beta$ -lactama **80a** con  $(P^iPr_3)_2OsH_6$  en tolueno a reflujo durante 12h dio lugar, con un 71% de rendimiento, al osmapoliciclo **81a** (Esquema IV.4).

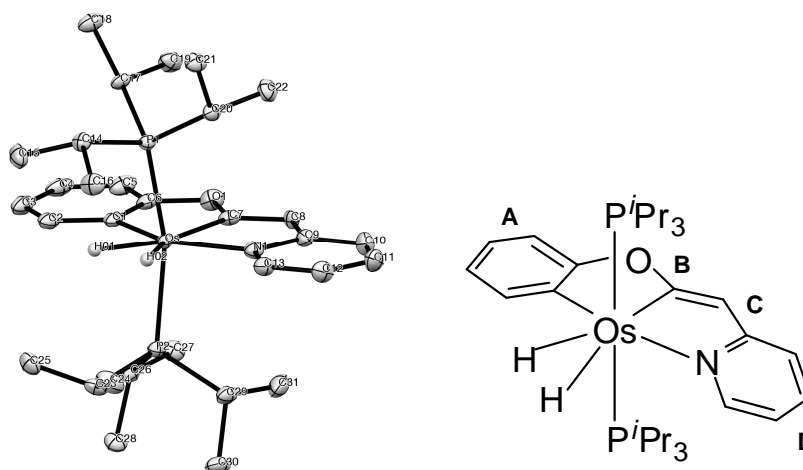
---

Colpitts, D.; Ferguson, G.; Puddephatt, R. J. *Organometallics*, **1988**, 7, 1454. (d) Zlota, A. A.; Frolow, F.; Milstein, D. *Organometallics*, **1990**, 9, 1300.

**Esquema IV.4**

El osmapolíciclo formado **81a** consta de 4 ciclos fusionados (6,5,5,6), generándose una olefina en el enlace C3–C4. En el proceso de formación de **81a** se pierden el resto *N*-arilo y el grupo carbonilo de la  $\beta$ -lactama de partida, formándose enlaces Os–C entre el C4 de la 2-azetidinona y el C-*orto* del resto fenoxi unido originalmente al C3 lactámico.

El osmapolíciclo **81a** se caracterizó por análisis de difracción de rayos X. La Figura IV.1 muestra la cuasi planaridad de la estructura tetracíclica de la molécula.



**Figura IV.1.** Diagrama ORTEP del complejo **81a** (probabilidad de elipsoides, 50%). Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad. Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) seleccionados: Os-P(1) = 2.3586, Os-P(2) = 2.3747, Os-C(1) = 2.119, Os-C(7) = 2.057, Os-N = 2.154; C(1)-Os-C(7) = 74.8, N-Os-C(7) = 74.2. Los ángulos diedros de los cuatro ciclos fusionados indican que se encuentran formando un mismo plano ligeramente curvado. C(1)-Os-N(1)-C(13) = 178.3, N(1)-Os-C(7)-O(1) = 179.4, Os-C(1)-C(6)-C(5) = 179.4.

El ángulo diedro entre el anillo bencénico A y el metalaciclo B es de 179.4°, entre los dos metalaciclos B y C de 179.4° y entre el metalaciclo C y el anillo de piridina D de 178.6°. La geometría alrededor del átomo de osmio puede racionalizarse como una bipirámide pentagonal distorsionada con los ligandos fosfina ocupando las posiciones axiales (P(1)-Os-P(2) = 160.20°). La esfera de coordinación del metal se completa con los dos ligandos hidruro, la coordinación del nitrógeno y los dos carbonos de cada metalaciclo, con ángulos de mordida (C(1)-Os-C(7)) de 74.8° para el metalaciclo B y (N-Os-C(7)) de 74.2° para el metalaciclo C. De acuerdo con una significativa deslocalización electrónica a través de los anillos C y D del sistema, las distancias de enlace en los ciclos se encuentran con valores intermedios a los esperados para enlaces sencillos y dobles. En relación a esta deslocalización electrónica, la distancia Os-N = 2.154 Å se corresponde con las distancias de enlace Os-N para osmapirroles

previamente descritas,<sup>143</sup> mientras que las distancias Os–C(1) = 2.119 Å y Os–C(7) = 2.057 Å son similares a las distancias Os–C descritas para osmafuranos<sup>144</sup> y osmapirroles.<sup>143</sup> Las distancias N–C(9) = 1.378 Å y N–C(13) = 1.367 Å se corresponden con la distancia N–C = 1.37 Å de un anillo de piridina. Todas las distancias C–C son estadísticamente idénticas y se encuentran en valores comprendidos entre 1.360–1.410 Å, siendo la distancia C(7)–C(8) = 1.360 Å la menor de ellas. Sin embargo, el anillo B no muestra deslocalización electrónica ya que las distancias C(7)–O = 1.376 Å y C(6)–O = 1.399 Å se muestran más próximas a la distancia C–O = 1.43 Å de un enlace doble que a la distancia C–O = 1.22 Å de un enlace sencillo.

El espectro de <sup>13</sup>C RMN muestra las resonancias de los carbonos metalados a 248.3 ppm para el carbono olefínico (t,  $J_{C-P}$  = 4.9 Hz, C(7)) y a 136.6 ppm para el carbono bencénico (t,  $J_{C-P}$  = 6.9 Hz, C(1)). De acuerdo con la presencia de fosfinas equivalentes, el espectro de <sup>31</sup>P RMN muestra un singlete a 4.18 ppm, hecho que también apoya la planaridad de los ciclos.

En el espectro de <sup>1</sup>H{<sup>31</sup>P} RMN a temperatura ambiente, las resonancias de los hidruros coordinados al metal aparecen como dobletes a -4.30 (d,  $J$  = 38.4 Hz) y -7.90 (d,  $J$  = 38.4 Hz) ppm y en el espectro de <sup>1</sup>H{<sup>31</sup>P} RMN a 183K son también dobletes a -4.35 (d,  $J$  = 21.4 Hz) y -7.84 ppm (d,  $J$  = 21.4 Hz). La observación de la señal de ambos hidruros tanto a temperatura ambiente como a 183K muestra que no se produce proceso de intercambio térmico para estos ligandos. Sin embargo, el aumento de 17 Hz en la constante de acoplamiento con la temperatura indica que estos protones experimentan un ligero acoplamiento cuántico (Figura IV.2).

<sup>143</sup> (a) Bolaño, T.; Castarlenas, R.; Esteruelas, M. A.; Oñate, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3965; (b) Esteruelas, M. A.; Ana B. Masamunt, A. B.; Oliván, M.; Oñate, E.; Valencia, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11612.

<sup>144</sup> (a) Eguillor, B.; Esteruelas, M. A.; Oliván, M.; Oñate, E. *Organometallics* **2004**, *23*, 6015; (b) Esteruelas, M. A.; López, A. M.; Oliván, M. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 795.

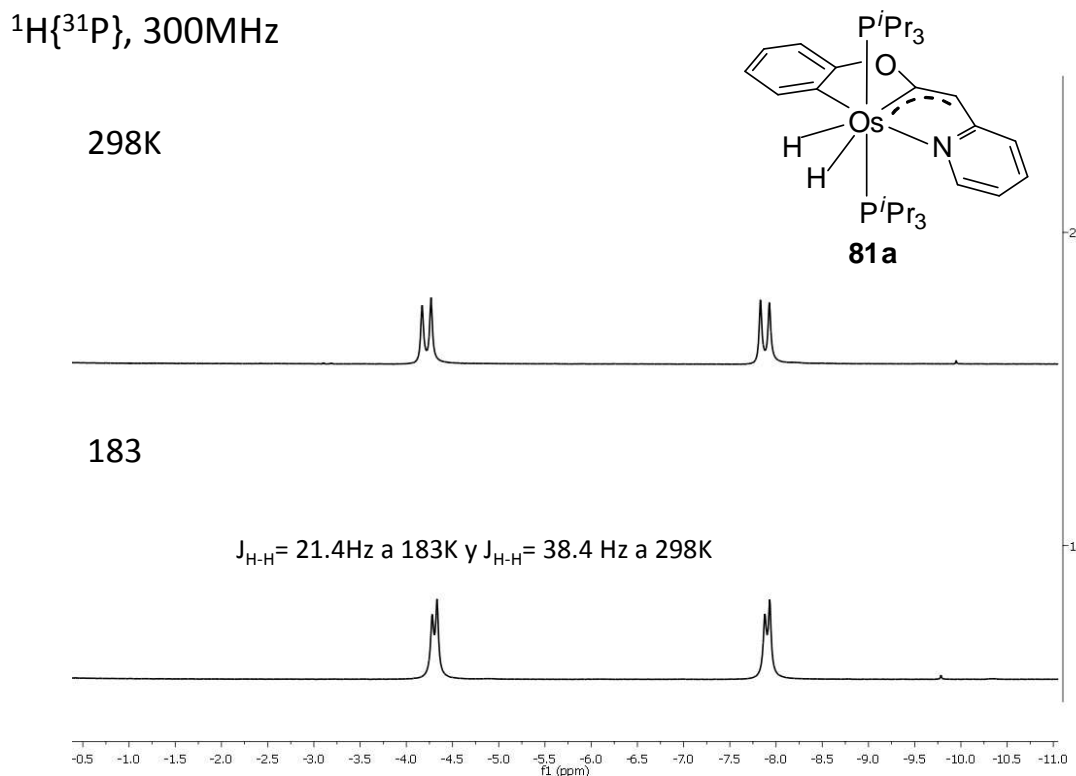
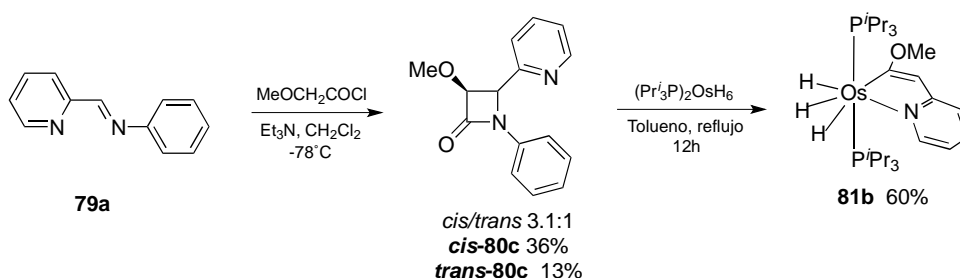


Figura IV.2

Ya que el grupo arilo de la posición N2 se pierde en la fragmentación del anillo de 2-azetidinona, se probaron otros sustituyentes tipo arilo en la misma posición para comprobar su influencia en esta nueva reacción de fragmentación. Por ello se prepararon las iminas **74a**<sup>145</sup> y **79b**. A partir de estas iminas y cloruro de fenoxiacetilo se obtuvieron las  $\beta$ -lactamas **75a** y **80b**. La fragmentación de las  $\beta$ -lactamas **75a** y **80b** por reacción con  $(\text{Pr}^i_3\text{P})_2\text{OsH}_6$  en tolueno a reflujo durante 12h dio lugar al mismo osmapolíciclo **81a** (Esquema IV.3) obtenido anteriormente para la fragmentación de la  $\beta$ -lactama **80a**, también con un 71% de rendimiento en ambos casos. Claramente, la formación del osmatetraciclo **81a** es independiente del sustituyente aromático en el nitrógeno.

<sup>145</sup> Burstein, C.; Lehmann, C. W.; Glorius, F. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 6207.

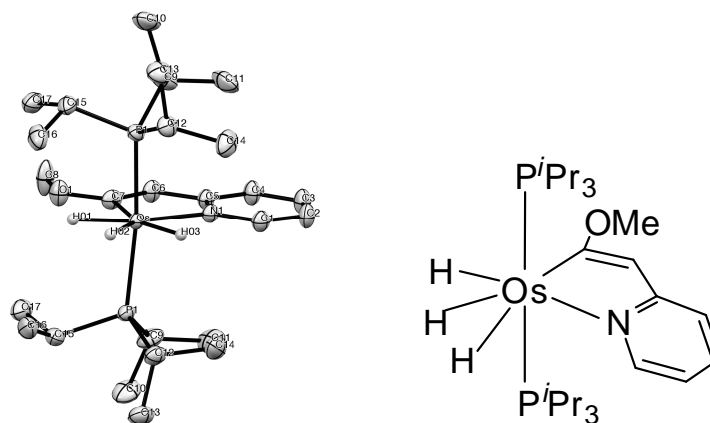
De igual manera, a partir de la imina **79a** y con el cloruro de metoxiacetilo en diclorometano a  $-78^{\circ}\text{C}$  en presencia de  $\text{Et}_3\text{N}$ , se obtuvo la  $\beta$ -lactama **80c** como una mezcla de isómeros *cis/trans* (3.1:1), con rendimientos del 36% y 13% respectivamente. En este caso la reacción de fragmentación de la  $\beta$ -lactama *cis*-**80c** con  $(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2\text{OsH}_6$  en tolueno a reflujo durante 12h dio lugar, con un 60% de rendimiento, al osmapoliciclo **81b** (Esquema IV.5). La fragmentación de la  $\beta$ -lactama *trans*-**80c** con  $(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2\text{OsH}_6$  también dio lugar al mismo osmapoliciclo **81b**.



### Esquema IV.5

El osmapoliciclo **81b** consta, en este caso, de dos ciclos fusionados (6,5), generándose de igual modo la olefina entre los carbonos en posición C3–C4 al perder el resto arilo y el grupo carbonilo de la  $\beta$ -lactama de partida. En este caso no se produce la coordinación del grupo metilo al osmio.

El osmapoliciclo **81b** se caracterizó por análisis de difracción de rayos X. La Figura IV.3 muestra la planaridad de la estructura bicíclica de la molécula.



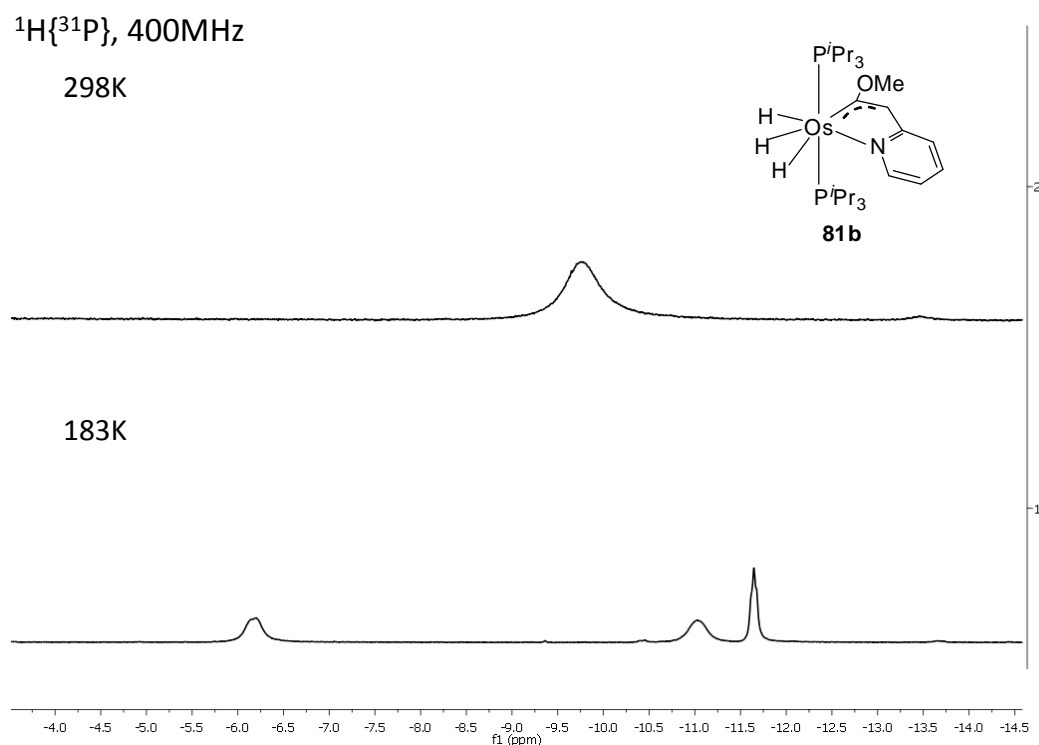
**Figura IV.3.** Diagrama ORTEP del complejo **81b** (probabilidad de elipsoides, 50%). Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad. Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) seleccionados: Os-P(1) = 2.3487, Os-C(7) = 2.078, Os-N = 2.147; N-Os-C(7) = 76.0. Los ángulos diedros de los dos ciclos fusionados indican que se encuentran formando un mismo plano. C(7)-Os-N(1)-C(1) = 180.0.

El ángulo diedro entre el metalaciclo y el anillo de piridina es de 180.0°. La geometría alrededor del átomo de osmio se puede describir como una bipirámide pentagonal distorsionada con los ligandos fosfina ocupando las posiciones axiales (P(1)-Os-P(2) = 167.32°), algo menos distorsionada (7.12°) que para el osmapolíciclo **81a**. La esfera de coordinación del metal se completa con los tres ligandos hidruro, la coordinación del nitrógeno y el carbono olefínico del metalaciclo, con un ángulo de mordida (N-Os-C(7)) de 76.0°, más abierto (1.8°) que el osmapolíciclo **81a**. De acuerdo con una significativa deslocalización electrónica a través de los dos anillos del sistema, las distancias de enlace en los ciclos se encuentran con valores intermedios a los esperados para enlaces sencillos y dobles. En relación a esta deslocalización electrónica, la distancia Os-N = 2.147 Å se corresponde con las distancias de enlace Os-N descritas para osmapirroles previamente descritos,<sup>143</sup> mientras que la distancia Os-C(7) = 2.078 Å es similar a las distancias Os-C descritas para osmafuranos<sup>144</sup> y osmapirroles.<sup>143</sup> Las distancias N-C(1) = 1.363 Å y N-C(5) = 1.365 Å se corresponden con la distancia



N–C = 1.37 Å de un anillo de piridina. Todas las distancias C–C son estadísticamente idénticas y se encuentran en valores comprendidos entre 1.370-1.435 Å.

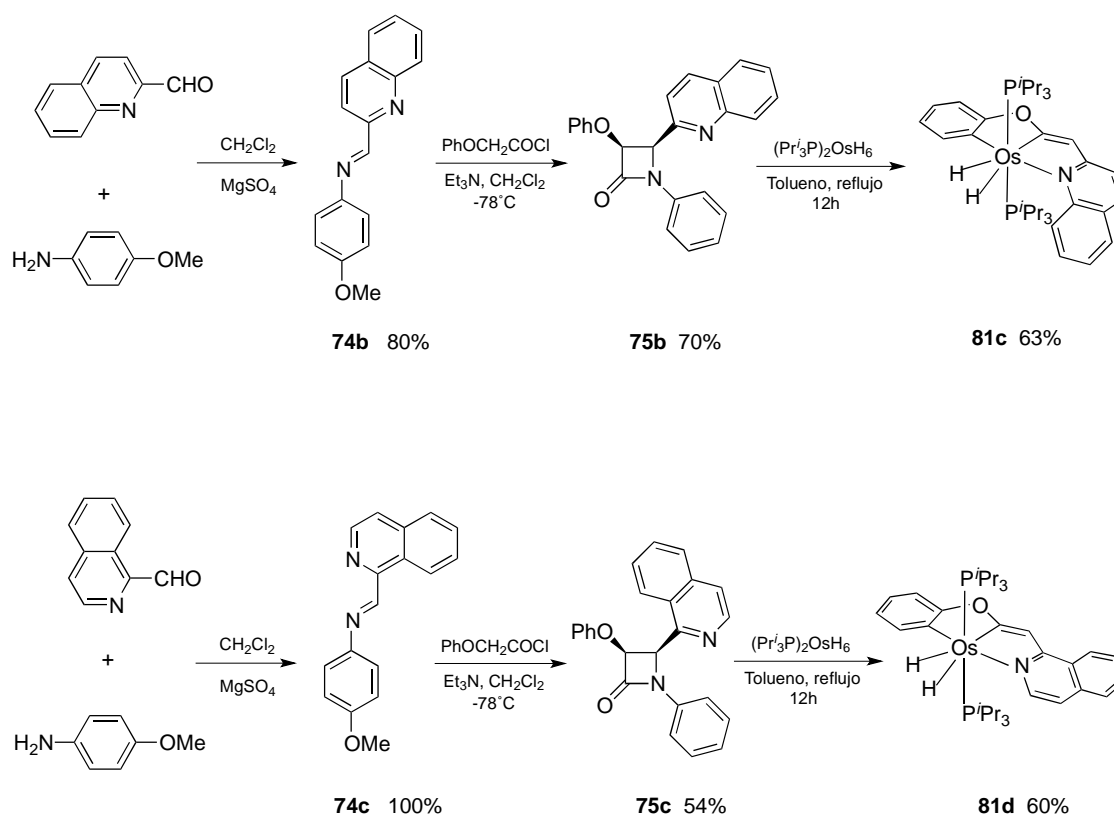
El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN muestra la resonancia del carbono metalado a 236.1 ppm (t,  $J_{\text{C-P}} = 6.4$  Hz, C(7)). De acuerdo con la presencia de fosfinas equivalentes, el espectro de  $^{31}\text{P}$  RMN muestra un singlete a 22.55 ppm. En el espectro de  $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$  RMN a temperatura ambiente aparecen los tres hidruros como un único singlete ancho a -9.89 ppm y en el espectro de  $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$  RMN a 183K aparecen tres singletes correspondientes a cada uno de ellos a -6.25 (ancho), -11.1 (ancho) y -11.60 ppm respectivamente, mostrando claramente un intercambio térmico de los tres ligandos hidruro. No podemos concluir en este caso si se produce acoplamiento cuántico o no al no poder ser medidas las constantes de acoplamiento a distintas temperaturas (Figura IV.4).



**Figura IV.4**

La fragmentación de las  $\beta$ -lactamas **80c** por reacción con  $(P^iPr_3)_2OsH_6$  demuestra que la fragmentación se produce sin necesidad del resto fenoxilo por lo que la activación C–H del anillo aromático unido al oxígeno no es necesaria para fragmentar el anillo de 2-azetidinona. Además la estereoquímica *cis/trans* de la  $\beta$ -lactama de partida no tiene influencia en el resultado de la reacción.

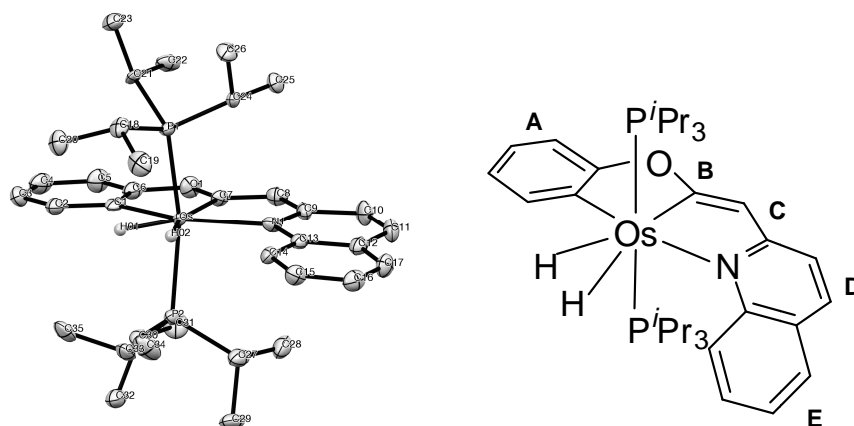
El proceso de fragmentación se amplió a las  $\beta$ -lactamas **75b** y **75c** que se obtuvieron como únicos isómeros *cis* con rendimientos de 70% y 54%, respectivamente, a partir de las correspondientes iminas **74b** y **74c**. La fragmentación de la  $\beta$ -lactama **75b** por reacción con  $(P^iPr_3)_2OsH_6$  en tolueno a reflujo durante 12h dio lugar, con un 63% de rendimiento, al osmapentaciclo **81c**. Del mismo modo, la fragmentación de la  $\beta$ -lactama **75c** por reacción con  $(P^iPr_3)_2OsH_6$  en tolueno a reflujo durante 12h dio lugar, con un 60% de rendimiento, al osmapentaciclo isómero **81d**. Ambos osmapentaciclos **81c,d** tienen 5 ciclos fusionados, y en su formación se produce la pérdida del resto arilo y el grupo carbonilo de la  $\beta$ -lactama de partida. El osmio se coordina al nitrógeno de la piridina y al carbono de la posición C4 formando un ciclo de 5 miembros. El osmio en este caso, también produce una activación C–H en el anillo de fenoxilo unido a la posición C4 formando el otro ciclo de 5 miembros. El ciclo adicional proviene de la quinolina o isoquinolina (Esquema IV.6).



### Esquema IV.6

El osmapolíciclo **81c** se caracterizó por análisis de difracción de rayos X. La Figura IV.5 muestra la planaridad de la estructura pentacíclica de la molécula.

Los ángulos diedros entre el anillo bencénico A y el metalaciclo B de  $179.3^\circ$ , entre los dos metalacillos B y C de  $179.4^\circ$ , entre el metalaciclo C y el anillo de piridina D de  $178.3^\circ$  y entre el anillo de piridina D y el anillo bencénico E de  $178.1^\circ$  son característicos de una estructura cuasi planar. La geometría alrededor del átomo de osmio se puede describir como una bipirámide pentagonal distorsionada con los ligandos fosfina ocupando las posiciones axiales ( $\text{P}(1)\text{--Os--P}(2) = 161.07^\circ$ ), semejante al osmapolíciclo **81a**.



**Figura IV.5.** Diagrama ORTEP del complejo **81c** (probabilidad de elipsoides, 50%). Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad. Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) seleccionados: Os-P(1) = 2.374, Os-P(2) = 2.369, Os-C(1) = 2.108, Os-C(7) = 2.037, Os-N = 2.244; C(1)-Os-C(7) = 75.1, N-Os-C(7) = 74.3. Los ángulos diedros de los cinco ciclos fusionados indican que se encuentran formando un mismo plano ligeramente curvado. C(2)-C(1)-Os-N(1) = 178.7, C(1)-Os-N(1)-C(13) = 174.3, N(1)-Os-C(7)-O(1) = 176.4, C(1)-Os-C(7)-C(8) = 179.4.

La esfera de coordinación del metal se completa con los dos ligandos hidruro, la coordinación del nitrógeno y los dos carbonos de cada metalaciclo, con ángulos de mordida (C(1)–Os–C(7)) de 75.1° para el metalaciclo B y (N–Os–C(7)) de 74.3° para el metalaciclo C, también semejante al osmapoliciclo **81a**. De acuerdo con una significativa deslocalización electrónica a través de los anillos C, D y E del sistema, las distancias de enlace en los ciclos se encuentran con valores intermedios a los esperados para enlaces sencillos y dobles. En relación a esta deslocalización electrónica, la distancia Os–N = 2.244 Å se corresponde con las distancias de enlace Os–N descritas para osmapirroles previamente descritos,<sup>143</sup> mientras que las distancias Os–C(1) = 2.108 Å y Os–C(7) = 2.037 Å son similares a las distancias Os–C descritas para osmafuranos<sup>144</sup> y osmapirroles.<sup>143</sup> Las distancias N–C(9) = 1.369 Å y N–C(13) = 1.401 Å se corresponden con la distancia N–C = 1.37 Å de un anillo de piridina. Todas las distancias C–C son estadísticamente idénticas y se encuentran en valores

comprendidos entre 1.347-1.430 Å. Sin embargo, el anillo B no muestra deslocalización electrónica ya que las distancias C(7)–O = 1.378 Å y C(6)–O = 1.381 Å se muestran más próximas a la distancia C–O = 1.43 Å de un enlace doble que a la distancia C–O = 1.22 Å de un enlace sencillo.

El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN muestra las resonancias de los carbonos metalados a 256.2 ppm para el carbono olefínico (t,  $J_{\text{C-P}} = 4.0$  Hz, C(7)) y a 137.0 ppm para el carbono bencénico (t,  $J_{\text{C-P}} = 4.0$  Hz, C(1)). De acuerdo con la presencia de fosfinas equivalentes, el espectro de  $^{31}\text{P}$  RMN muestra un singlete a 4.01 ppm. En el espectro de  $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$  RMN a temperatura ambiente, las resonancias de los dos hidruros aparecen como un único singlete ancho a 5.40 ppm, sin embargo en el espectro de  $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$  RMN a 183K aparecen como dobletes con  $J = 224.4$  Hz, mostrando claramente un intercambio de estos dos ligandos. La separación de señales puede observarse hasta una temperatura de 243K. A esta temperatura, el espectro  $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$  RMN posee dos dobletes a -2.50 y -7.80 ppm con constantes de acoplamiento  $J_{\text{H-H}} = 677.2$  Hz ppm. En este caso se ha producido un aumento de la constante de acoplamiento de 452 Hz, únicamente justificable por un proceso de acoplamiento cuántico de spines (Figura IV.6).

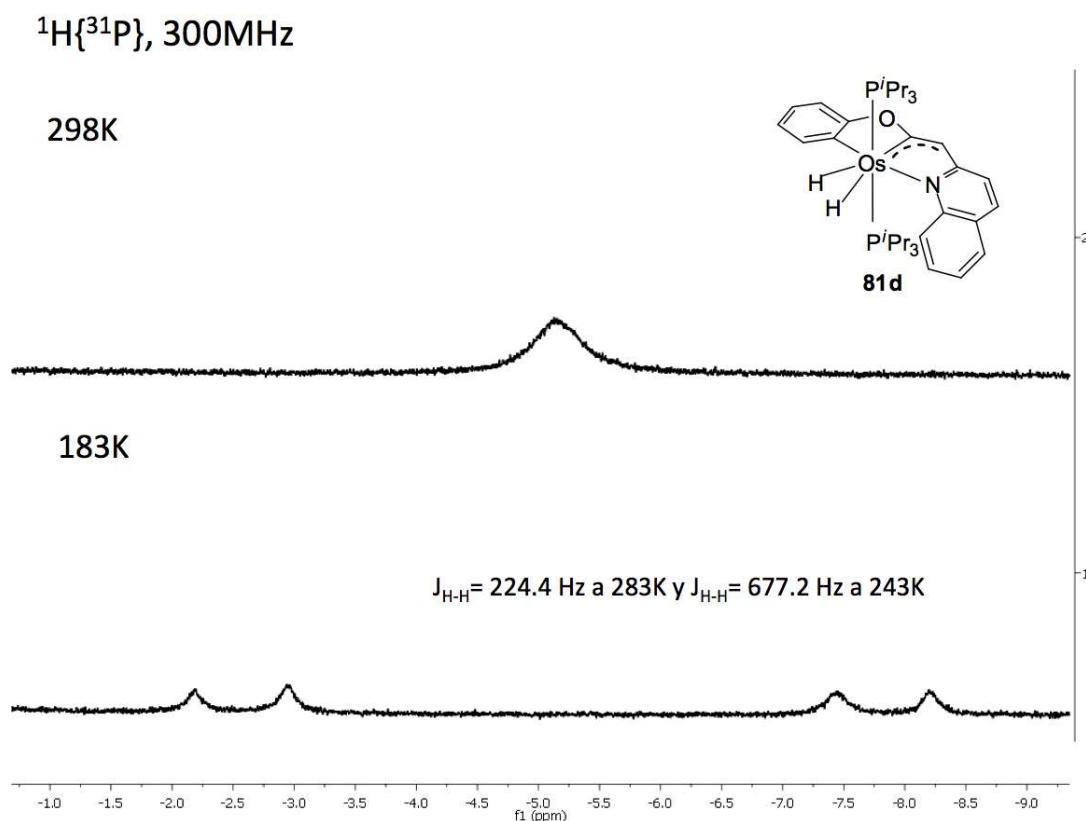


Figura IV.6

El osmapolíciclo **81d** presenta un espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN que muestra las resonancias de los carbonos metalados a 256.1 ppm para el carbono olefínico (t,  $J_{\text{C-P}} = 4.0 \text{ Hz}$ , C(7)) y a 137.0 ppm para el carbono bencénico (t,  $J_{\text{C-P}} = 6.7 \text{ Hz}$ , C(1)). De acuerdo con la presencia de fosfinas equivalentes, el espectro de  $^{31}\text{P}$  RMN muestra un singlete a 7.12 ppm, que apoya la planaridad del sistema pentacíclico. En el espectro de  $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$  RMN a 273K las resonancias de los hidruros aparecen como dos dobletes a -3.92 (d,  $J = 33.5 \text{ Hz}$ ) y -7.61 (d,  $J = 33.5 \text{ Hz}$ ) ppm. El espectro de  $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$  RMN a 193K contiene aún dos dobletes a -3.92 (d,  $J = 17.1 \text{ Hz}$ ) y -7.61 (d,  $J = 17.1 \text{ Hz}$ ) ppm. La observación de la señal de ambos hidruros en todo este rango de temperaturas muestra que no se produce proceso de intercambio térmico de los ligandos hidruro. El aumento en el valor de la constante de acoplamiento de 16.4 Hz para los dos hidruros al aumentar la temperatura indica que experimentan un ligero acoplamiento cuántico (Figura IV.7).

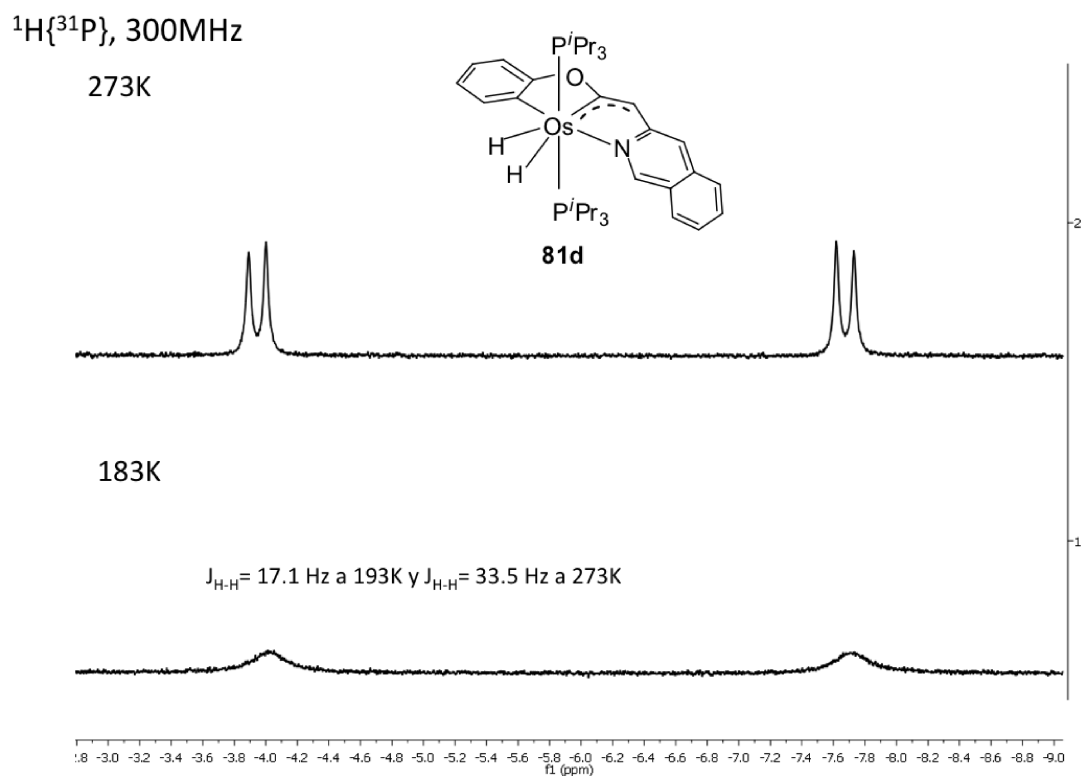


Figura IV.7

#### IV.2.2. Mecanismo de la Reacción.

El mecanismo de la reacción se estudio computacionalmente usando cálculos DFT, mediante el conjunto de programas Gaussian 09<sup>146</sup> usando el funcional B3LYP<sup>147</sup> con la corrección de dispersión empírica de Grimme D3.<sup>148</sup> El átomo de osmio se describió mediante el potencial efectivo de nucleo SDD para los electrones internos<sup>149</sup> y sus

<sup>146</sup> Gaussian 09 (Revision D.01): Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, A.; Rendell, J.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

<sup>147</sup> (a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* 1988, 37, 785. (b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 5648. (c) Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* 1994, 98, 11623.

<sup>148</sup> Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. *J. Chem. Phys.* **2010**, 132, 154104.

<sup>149</sup> Andrae, D.; Haeussermann, U.; Dolg, M.; Stoll, H.; Preuss, H. *Theor. Chim. Acta* **1990**, 77, 123.

correspondientes conjuntos de bases asociadas doble- $\zeta$  para los externos, además de un conjunto de funciones de polarización f.<sup>150</sup> Para el resto de átomos se han utilizado el conjunto de bases estándar 6-31G\*\*.<sup>151</sup> Todas las geometrías se optimizaron en tolueno ( $\epsilon = 2.37$ ) como disolvente utilizando el modelo continuo SMD.<sup>152</sup> Los estados de transición se identificaron por presentar una única frecuencia imaginaria en su matriz Hessiana. Las energías de Gibbs se calcularon a 384 K y una atmósfera de presión. Sin embargo, el cálculo de estas energías de Gibbs es propenso a verse sesgado por sobreestimación de los factores entrópicos. Para evitar esta desviación, y de acuerdo a procedimientos ya descritos, la entropía de solvatación se ha corregido aplicándole un factor de corrección de 2/3.<sup>153</sup> Los valores de energía así calculados y que se muestran en el Esquema IV.7, se expresan en kcal mol.<sup>-1</sup>

---

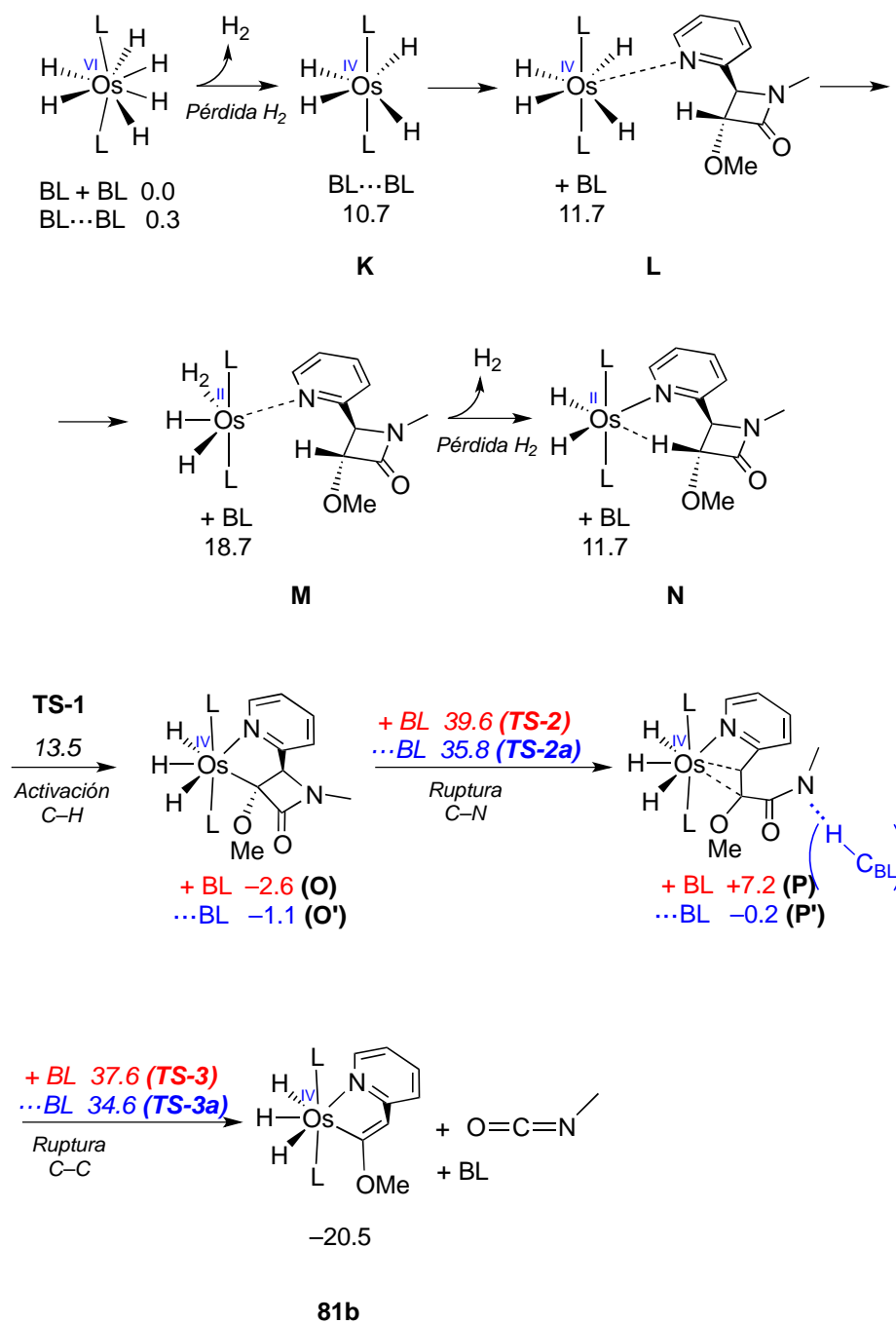
<sup>150</sup> Ehlers, A. W.; Bohme, M.; Dapprich, S.; Gobbi, A.; Hollwarth, A.; Jonas, V.; Kohler, K. F.; Stegmann, R.; Veldkamp, A.; Frenking, G. *Chem. Phys. Lett.* **1993**, 208, 111.

<sup>151</sup> (a) Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, 56, 2257; (b) Francel, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; DeFrees, D. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1982**, 77, 3654.

<sup>152</sup> Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, 113, 6378.

<sup>153</sup> (a) Cooper, J.; Ziegler, T. *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 6614; (b) Di Tommaso, S.; Tognetti, V.; Sicilia, E.; Adamo, C.; Russo, N. *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 9875.





Esquema IV.7

La reacción comienza con la bien conocida pérdida de hidrógeno por parte del complejo  $(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2\text{OsH}_6$  en las condiciones de reacción utilizadas (reflujo de tolueno) y por tanto la creación de vacantes de coordinación con formación del complejo  $(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2\text{OsH}_4$  (**K**). La complejación de la especie tetrahidruro al nitrógeno piridínico de la lactama implica la formación del intermedio **L**. Dos de los hidruros de este

intermedio se reordenan para convertirse en un ligando hidrógeno, dando lugar a un nuevo intermedio **M** situado 18.7 Kcal mol<sup>-1</sup> por encima de los productos de partida. El ligando hidrógeno se pierde en un proceso endergónico (7 Kcal mol<sup>-1</sup>), y posteriormente se produce la inserción del osmio en el enlace C3-H en el intermedio **N** a través del correspondiente estado de transición **TS-1**. Esta inserción supone una energía de activación de 1.8 Kcal mol<sup>-1</sup> en un proceso fuertemente exotérmico (-14.3 Kcal mol<sup>-1</sup>) que conduce al intermedio trihidruro **O**. A partir de este punto se han calculado las energías necesarias para la ruptura de los enlaces C-N y C-CO tanto para un proceso en el que la ruptura de estos enlaces se encuentra asistido por la presencia de una molécula extra de la lactama de partida como para el proceso no asistido.

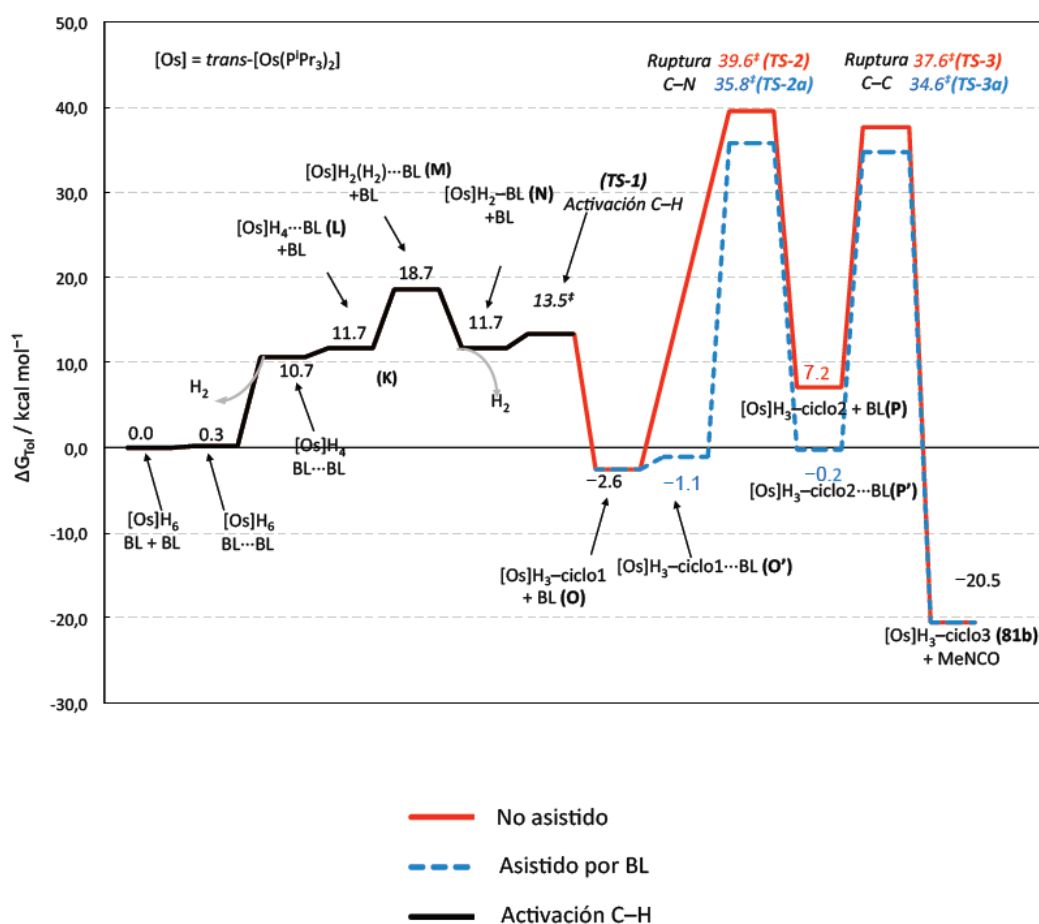
Así, la ruptura del enlace C-N implica una energía de activación de 42.2 Kcal mol<sup>-1</sup> en el proceso no asistido y 36.9 en el asistido. Esta diferencia de 5.3 Kcal mol<sup>-1</sup> indica claramente que el proceso asistido está favorecido.

Esto mismo ocurre para la ruptura del enlace C-CO, donde se observa una energía de activación de 30.4 Kcal mol<sup>-1</sup> y de 34.8 Kcal mol<sup>-1</sup> para el proceso asistido y no asistido respectivamente. Nuevamente observamos una diferencia energética que hace que el proceso asistido esté favorecido en 4.4 Kcal mol<sup>-1</sup>. De esta manera llegamos finalmente al producto aislado experimentalmente **81b** junto con la formación en este caso de isocianato de metilo como subproducto de la reacción.

Es destacable en este curso de reacción, la presencia de dos estados de transición similares, **TS-2** y **TS-3** que podría llevar a pensar si la ruptura de estos enlaces se produce en el orden indicado (primero C-N y después C-CO) o podría darse en el orden inverso. Teniendo en cuenta esta posibilidad se calcularon ambos llegando a la conclusión de que el orden presentado es el energéticamente más favorable. El proceso

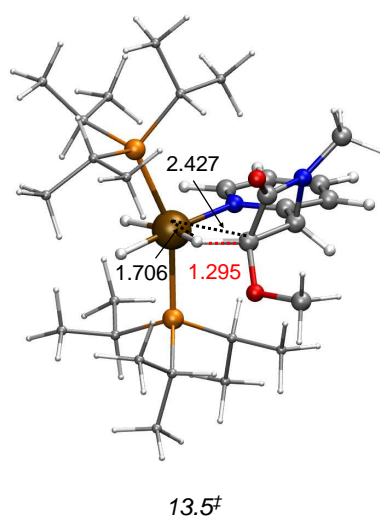
global puede dividirse en dos partes claramente diferenciadas: una primera en la que se consigue la inserción del osmio en el enlace C3–H de la lactama de partida, y una segunda parte donde se consigue la ruptura de los enlaces lactámicos y conduce a la olefina complejada a osmio que se observa experimentalmente. Si bien las barreras energéticas podrían parecer elevadas, las condiciones experimentales utilizadas, permiten proponer este mecanismo como el más plausible para este nuevo proceso de fragmentación de  $\beta$ -lactamas.

En la Figura IV.8 se representa un diagrama de energías de Gibbs de todas las especies implicadas es el mecanismo calculado.



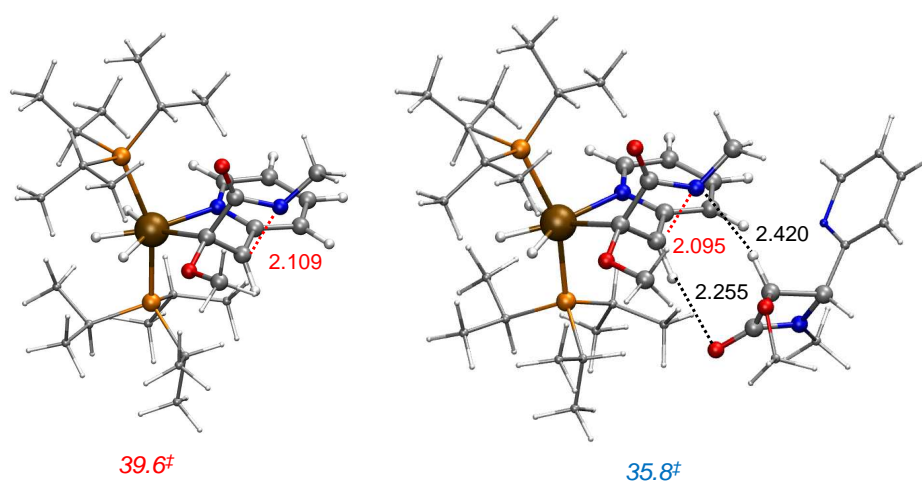
**Figura IV.8**

En la Figura IV.9 se recoge el estado de transición de la etapa de activación del enlace C–H que conduce al primer osmaciclo del proceso.



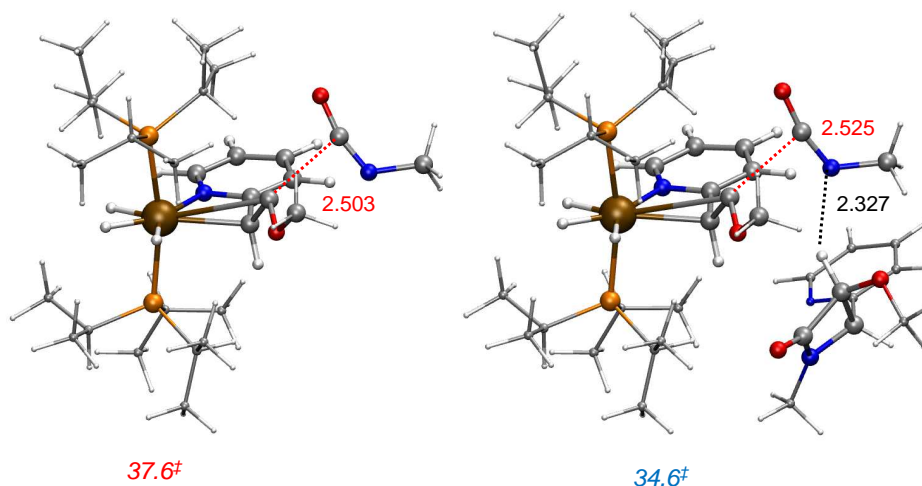
**Figura IV.9**

En la Figura IV.10 se muestran los estados de transición correspondientes a la ruptura del enlace C–N siendo clara la influencia en la energía cuando el proceso es asistido por una molécula de  $\beta$ -lactama.



**Figura IV.10**

Por último, en la Figura IV.11 pueden verse los estados de transición correspondientes a la ruptura del enlace C–CO. En este caso el proceso asistido se ve favorecido en un valor de 4.4 kcal mol.<sup>-1</sup>



**Figura IV.11**

### IV.3. Conclusiones

- Se ha estudiado una nueva reacción de fragmentación del anillo de 2-azetidinona promovida por el complejo de osmio(VI) (P<sup>*i*</sup>Pr<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OsH<sub>6</sub>. Esta reacción es compatible con diferentes sustituyentes en las posiciones 1 y 4 del anillo de 2-azetidinona, siempre que el sustituyente en 4 sea un resto heteroarilo de tipo piridina. De esta forma se han obtenido bi-, tetra- y pentaosmáciclos con buenos rendimientos.
- Los osmapoliciclos se han caracterizado utilizando técnicas espectroscópicas y difracción de RX. El rasgo estructural más notable de estos compuestos es la elevada planaridad de los osmapoliciclos. El rasgo espectroscópico más significativo de estas estructuras es el acoplamiento cuántico entre los hidrógenos unidos al Os que resultan en  $J_{A-B} > 600$  Hz

- Cálculos DFT nos han permitido proponer un mecanismo razonable para este proceso, que implica la fragmentación asistida por un núcleo de 2-azetidinona de un osmapolíciclo formado por la inserción de  $(P^iPr_3)_2OsH_4$  en el C-3 del anillo de  $\beta$ -lactama. Este mecanismo no tiene precedentes en la literatura.

## IV.4. Parte Experimental

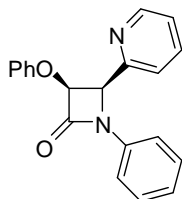
### Síntesis de iminas

Las iminas **79a**<sup>131</sup>, y **79b**<sup>145</sup> se sintetizaron empleando la metodología descrita. Las iminas **74a**<sup>131</sup> y **74b,c** y las  $\beta$ -lactamas **75a-c** han sido descritas en el capítulo III de esta memoria.

### Síntesis de las $\beta$ -lactamas **80a-c**

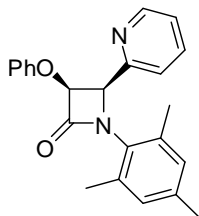
La síntesis de las  $\beta$ -lactamas **80a-c** se llevó a cabo siguiendo los métodos A y B descritos en el capítulo II de esta memoria (ver página 65).

#### ( $\pm$ )-3-fenoxi-1-fenil-4-(piridin-2-il)azetidin-2-ona, **80a**



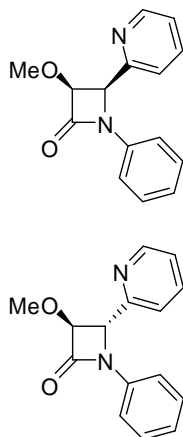
Seguendo el método B, a partir de la imina **79a** (2.00 g, 10.97 mmol), Et<sub>3</sub>N (2.22 g, 21.94 mmol) y cloruro de fenoxiacetilo (2.43 g, 14.27 mmol), se obtiene un crudo de reacción con el isómero *cis* como único isómero. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 7:3) se obtiene la  $\beta$ -lactama **80a** (2.64 g, 8.33 mmol, 76%), como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.54 (d, 1H,  $J$  = 4.8 Hz), 7.61 (td, 1H,  $J$  = 7.7, 1.8 Hz), 7.48–7.36 (m, 3H), 7.33–7.25 (m, 2H), 7.22–7.07 (m, 4H), 6.93 (t, 1H,  $J$  = 7.3 Hz), 6.85 (d, 2H,  $J$  = 8.2 Hz), 5.64 (d, 1H,  $J$  = 5.0 Hz), 5.60 (d, 1H,  $J$  = 5.0 Hz). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 163.3, 157.4, 153.9, 149.8, 137.2, 136.7, 129.7, 129.6, 125.1, 123.8, 123.0, 122.8, 117.9, 116.2, 81.9, 63.8. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu$  = 1750 cm<sup>-1</sup>. HRMS ESI calculado para (C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>NaN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)  $m/z$ : 339.1109 [M+Na]<sup>+</sup>, encontrado 339.1104.

**(±)-*cis*-mesitol-3-fenoxi-4-(piridin-2-il)azetidin-2-ona, 80b**

Siguiendo el método B, a partir de la imina **79b** (1.25 g, 5.60 mmol), Et<sub>3</sub>N (1.59 g, 15.68 mmol) y cloruro de fenoxiacetilo (1.34 g, 7.84 mmol), se obtiene un crudo de reacción con el isómero *cis* como único isómero. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 6:4) se obtiene la β-lactama **80b** (1.22 g, 3.40 mmol, 60%), como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.47 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz), 7.67–7.56 (m, 2H), 7.21–7.09 (m, 3H), 6.95–6.82 (m, 5H), 5.73 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 5.70 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 2.42 (s, 6H), 2.23 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 165.0, 157.4, 154.3, 149.5, 138.4, 136.4, 130.3, 130.0, 129.7, 124.3, 123.8, 122.6, 116.0, 81.7, 66.8, 21.2, 19.9. IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): ν = 1761 cm<sup>-1</sup>. HRMS ESI calculado para (C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>NaN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) *m/z*: 381.1579 [M+Na]<sup>+</sup>, encontrado 381.1573.

**(±)-3-metoxi-1-fenil-4-(piridin-2-il)azetidin-2-ona, 80c**

Siguiendo el método B, a partir de la imina **79a** (1.67 g, 9.17 mmol), Et<sub>3</sub>N (2.60 g, 25.67 mmol) y cloruro de metoxiacetilo (1.39 g, 12.84 mmol), se obtiene un crudo de reacción con una relación de isómeros *cis/trans* 3.1:1. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice (hexano-AcOEt 8:2) se obtienen las β-lactamas *cis*-**80c** (0.84 g, 3.30 mmol, 36%) y *trans*-**80c** (0.30 g, 1.17 mmol, 13%), como sólidos blancos. Se recuperan también 0.14 g (0.55 mmol, 6%) de mezcla *cis/trans*.

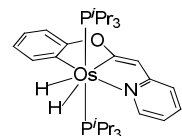
*trans*-**80c**: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.63 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz), 7.68 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.32–7.21 (m, 6H), 7.09–7.02 (m, 1H), 5.07 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz), 4.58 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz), 3.59 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 164.2, 156.3, 150.7, 137.6, 137.4, 129.5, 124.8, 123.9, 121.3, 117.8, 90.4, 64.2, 58.6. IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): ν = 1754 cm<sup>-1</sup>. HRMS ESI calculado para (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NaN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) *m/z*: 277.0953 [M+Na]<sup>+</sup>, encontrado



277.0947.

**cis-80c:**  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.63 (d, 1H,  $J$  = 4.8 Hz), 7.65 (td, 1H,  $J$  = 7.7, 1.7 Hz), 7.38–7.21 (m, 6H), 7.10–7.02 (m, 1H), 5.39 (d, 1H,  $J$  = 5.1 Hz), 4.90 (d, 1H,  $J$  = 5.1 Hz), 3.21 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 164.5, 154.6, 149.9, 137.2, 137.0, 129.6, 125.0, 123.7, 122.8, 117.7, 85.3, 63.4, 59.2. IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\nu$  = 1758  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NaN}_2\text{O}_2$ )  $m/z$ : 277.0953  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , encontrado 277.0949.

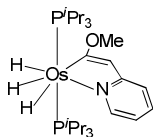
### Complejo de Osmio 81a



Una disolución incolora de  $(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2\text{OsH}_6$  (100 mg, 0.193 mmol) en tolueno (10 ml) se trata con **75a** (o **80a,b**) (49mg, 0.193 mmol) y se calienta a reflujo durante 12h. Transcurrido este tiempo, la disolución resultante se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en pentano, se filtra sobre celita y se elimina el disolvente a presión reducida. Sobre este residuo se añade MeOH, obteniendo un precipitado amarillo que se lava con MeOH (3x2 mL) en un baño a  $-78^\circ\text{C}$  y finalmente se elimina el disolvente y se seca a vacío, obteniendo 98 mg (71%) de **81a** como un sólido amarillo.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_7\text{D}_8$ , 298 K):  $\delta$  = 8.43 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 6.94 (t, 1H,  $J$  = 7.2 Hz), 6.71 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.78 (m, 1H), 1.93 (m, 6H), 1.06 (dvt,  $J_{\text{H-H}}$  = 6.9 Hz,  $N$  = 12.6 Hz, 18H), 0.98 (dvt,  $J_{\text{H-H}}$  = 7.2 Hz,  $N$  = 12.6 Hz, 18H), -4.23 (s, 1H), -7.82 (s, 1H).  $^1\text{H}$   $\{^{31}\text{P}\}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_7\text{D}_8$ , 273 K, campo fuerte): -4.24 (dt,  $J_{\text{H-H}}$  = 34.5 Hz,  $J_{\text{P-H}}$  = 17.1 Hz, 1H), -7.89 (dt,  $J_{\text{H-H}}$  = 34.5 Hz,  $J_{\text{P-H}}$  = 15.4 Hz, 1H).  $^{31}\text{P}$  NMR (121.4 MHz,  $\text{C}_7\text{D}_8$ , 298 K):  $\delta$  = 4.18 (s).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , 298 K):  $\delta$  = 248.3 (t,  $J_{\text{C-P}}$  = 4.9 Hz), 174.8, 170.8 (t,  $J_{\text{C-P}}$  = 1.3 Hz), 157.7, 145.1 (t,  $J_{\text{C-P}}$  = 1.0 Hz), 136.6 (t,  $J_{\text{C-P}}$  = 6.9 Hz), 134.3, 122.6 (t,  $J_{\text{C-P}}$  = 1.1 Hz), 122.5 (t,  $J_{\text{C-P}}$  = 1.1 Hz), 117.8, 113.2, 109.7, 106.7, 26.5 (vt,  $N$  = 12.4 Hz), 19.6, 19.1. IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\nu$  = 2185, 2068, 1755  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. Elem. calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{NOOsP}_2$ : C, 52.10; H, 8.03; N, 1.91; encontrado: C, 52.49; H, 7.64; N, 1.97. HRMS ESI calculado para ( $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{NOOsP}_2$ )  $m/z$ : 708.3135  $[\text{M-H}]^+$ , encontrado: 708.3270.

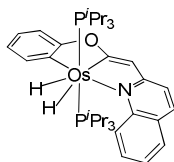
### Complejo de Osmio **81b**



Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el complejo de Osmio **81a**, una disolución de  $(P^iPr_3)_2OsH_6$  (100 mg, 0.193 mmol) en tolueno (10 ml) se trata con **cis-80c** (67mg, 0.193 mmol) para obtener 74 mg (60%) de **81b** como un sólido amarillo.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $C_7D_8$ , 298 K):  $\delta$  = 9.53 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.27 (ddd,  $J$  = 7.2 Hz,  $J$  = 7.2 Hz,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.33 (m, 6H), 1.36 (dvt,  $J$  = 3.9 Hz,  $N$  = 9.9 Hz, 18H), 1.34 (dvt,  $J$  = 4.2 Hz,  $N$  = 9.6 Hz, 18H), -9.49 (s, 3H).  $^1H \{^{31}P\}$  NMR (400 MHz,  $C_7D_8$ , 203 K, campo fuerte) -6.16 (señal ancha, 1H), -10.82 (señal ancha, 1H), -11.55 (t,  $J_{H-H}$  = 12.6 Hz, 1H).  $^{31}P$  NMR (121.5 MHz,  $C_6D_6$ , 298 K):  $\delta$  = 22.55.  $^{13}C$  NMR (75.5 MHz,  $C_7D_8$ , 298 K):  $\delta$  236.1 (t,  $J_{C-P}$  = 6.4 Hz), 169.8, 157.8, 132.5, 117.6, 113.3, 104.6, 56.2, 28.2 (vt,  $N$  = 24.9 Hz), 20.2, 20.1. IR ( $CH_2Cl_2$ ):  $\nu$  = 2160, 2114, 1979, 1744  $cm^{-1}$ . Anal. Elem. calculado para  $C_{26}H_{53}NOOsP_2$ : C, 48.21; H, 8.24; N, 2.16; encontrado: C, 48.02; H, 8.1; N, 2.02. HRMS ESI calculado para  $(C_{26}H_{52}NOOsP_2)$   $m/z$ : 648.3134  $[M-H]^+$ , encontrado: 648.3157.

### Complejo de Osmio **81c**

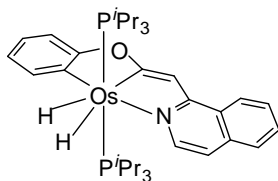


Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el complejo de Osmio **81a**, una disolución de  $(P^iPr_3)_2OsH_6$  (100 mg, 0.193 mmol) en tolueno (10 ml) se trata con **75b** (49mg, 0.193 mmol), para obtener 93 mg (63%) de **81c** como un sólido amarillo.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $C_6D_6$ , 298 K):  $\delta$  = 9.08 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.97 (m, 4H), 6.85 (d,  $J$  = 8.8, 1H), 6.73 (td,  $J$  = 7.3 Hz,  $J$  = 1.3 Hz, 1H), 1.70 (m, 6H), 1.02 (dvt,  $J$  = 6.8 Hz,  $N$  = 12.8 Hz, 18H), 0.87 (dvt,  $J$  = 6.8,  $N$  = 12.6, 18H), -5.18 (s, 2H, OsH).  $^1H \{^{31}P\}$  NMR (300 MHz,  $C_7D_8$ , 243 K, campo fuerte) -5.24 (sistema AB,  $\Delta\nu$  = 1547,  $J_{A-B}$  = 660.0 Hz, 2H).  $^{31}P \{^1H\}$  NMR (121.4 MHz,  $C_7D_8$ , 298 K):  $\delta$  = 4.01 (s).  $^{13}C$  (75.5 MHz,  $C_6D_6$ , 298 K):  $\delta$  256.2 (t,  $J_{C-P}$  = 4.0 Hz), 173.8, 170.7, 152.5, 145.0, 137.0 (t,  $J_{C-P}$  = 6.7 Hz), 134.4, 129.7, 128.8-128.1, 123.8, 122.6, 122.2, 120.2, 111.2, 110.3, 27.4 (vt,  $N$  = 25.0 Hz, 20.2, 19.0. Anal. Elem. calculado para  $C_{35}H_{55}NOOsP_2$ : C, 55.44; H, 7.31; N, 1.84, encontrado: C, 55.59;

H, 7.24; N, 2.01. IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\nu = 1745 \text{ cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para (C<sub>35</sub>H<sub>54</sub>NOOsP<sub>2</sub>)  $m/z$ : 758.3292 [M-H]<sup>+</sup>, encontrado: 758.3268.

### Complejo de Osmio **81d**.



Siguiendo el mismo procedimiento descrito para el complejo de Osmio **81a**, una disolución de (P<sup>*i*</sup>Pr<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OsH<sub>6</sub> (100 mg, 0.193 mmol) en tolueno (10 ml) se trata con **75c** (49mg, 0.193 mmol), para obtener 87 mg (60%) de **81d** como un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 298 K):  $\delta = 8.33$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.25 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.95 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.72 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.30 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 1.96 (m, 6H), 1.04 (dvt,  $J = 6.8$  Hz,  $N = 12.8$  Hz, 18H), 0.92 (dvt,  $J = 6.8$  Hz,  $N = 12.6$  Hz, 18H), -3.92 (s, 1H), -7.61 (s, 1H). <sup>1</sup>H{<sup>31</sup>P} NMR (300 MHz, C<sub>7</sub>D<sub>8</sub>, 233 K, campo fuerte) -5.24 (sistema AB,  $\Delta\nu = 1549$ ,  $J_{A-B} = 606.5$  Hz, 2H). <sup>31</sup>P NMR (161.8 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 298 K):  $\delta$  7.12 (s). <sup>13</sup>C (100.5 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 298 K):  $\delta$  256.1 (t,  $J_{C-P} = 4.0$  Hz), 173.8, 170.7, 152.2, 145.0, 137.0 (t,  $J_{C-P} = 6.7$  Hz), 135.1, 129.7, 127.7, 126.0, 125.8, 125.5, 123.0, 122.6, 111.6, 110.0, 105.5, 26.9 (vt,  $N = 25.0$  Hz), 19.7, 19.1. Anal. Elem. calculado para C<sub>35</sub>H<sub>55</sub>NOOsP<sub>2</sub>: C, 55.44; H, 7.31; N, 1.84, encontrado: C, 55.13; H, 7.37; N, 2.03. IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\nu = 1746 \text{ cm}^{-1}$ . HRMS ESI calculado para (C<sub>35</sub>H<sub>55</sub>NOOsP<sub>2</sub>)  $m/z$ : 758.3292 [M-H]<sup>+</sup>, encontrado: 758.3287.

## ***Anexo 1. Métodos experimentales generales***



## Anexo 1. Métodos experimentales generales

Todas las reacciones sensibles al aire se llevaron a cabo bajo atmósfera de Ar utilizando técnicas estándar de Schlenk. Todos los disolventes fueron destilados previamente y, en las reacciones en atmósfera inerte, se anhidraron antes de usarse. THF, Et<sub>2</sub>O y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> fueron anhidrados en un aparato Pure Solvent PS-MD-5 o MBraun. El Tolueno se reflujo sobre Na-benzofenona en atmósfera de Ar, destilándose inmediatamente antes de su uso. DMF y Et<sub>3</sub>N se refluieron sobre CaH<sub>2</sub> y se destilaron antes de su uso. Los cloruros de ácido fueron destilados bajo atmósfera de Ar antes de su uso. La *p*-anisidina se purificó por destilación a vacío. Los reactivos RhCl<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O y IrCl<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O fueron generosamente aportados por Johnson Matthey Catalysts. El complejo OsH<sub>6</sub>(P<sup>i</sup>Pr<sub>3</sub>)<sub>2</sub> se sintetizó siguiendo el método descrito por Esteruelas.<sup>136</sup> El resto de reactivos comerciales se utilizaron sin purificación previa.

La purificación de los crudos de reacción se llevó a cabo por cromatografía en columna, utilizando gel de sílice Merck 230-400 mesh y como eluyente el indicado en cada caso. El progreso de las reacciones se siguió por ccf (cromatofolios de gel de sílice Merck-Kieselgel 60F-254), detectándolos a la luz UV ( $\lambda = 254$  nm) y, según los casos, por revelado con disolución de ácido fosfomolibdico al 5% en etanol, o disolución acuosa de KMnO<sub>4</sub>.<sup>154</sup>

Los puntos de fusión se determinaron en tubo capilar, en un aparato Gallenkamp.

Los espectros de RMN se registraron en un aparato Bruker DPX300, Bruker 300 ARX, Bruker Avance 300 MHz, Bruker Avance 400 MHz y AV500, a temperatura ambiente utilizando como disolvente deuterado benceno-*d*<sub>6</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub>, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o CDCl<sub>3</sub>. Los desplazamientos químicos se dan en ppm relativos a los disolventes residuales (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) o a una disolución externa de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 85% (<sup>31</sup>P). Las constantes de acoplamiento *J* y *N* se

<sup>154</sup> Procedimiento: se disuelven 20 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2 g de KMnO<sub>4</sub>, 5 mL de NaOH al 5% en 300 mL de H<sub>2</sub>O.

expresan en Hertzios. Para la caracterización de mezclas inseparables de diastereoisómeros, donde uno de ellos es mayoritario se le denomina [M], mientras que el producto minoritario se indica como [m].

Los espectros de IR se registraron en un aparato Bruker TENSOR 27 ( $7500\text{--}370\text{ cm}^{-1}$ ) o en un Perkin-Elmer 100 FT-IR con una resolución de  $1\text{ cm}^{-1}$ . Los análisis elementales de C, H, y N se hicieron en una analizador Perkin-Elmer 2400 CHNS/O. Las espectros de masas exactas, por impacto electrónico (HRMS EI) o electrospray (HRMS ESI) fueron registradas en un aparato QTOF 6520: HP-1200 (Agilent Technologies), en FTMS Bruker APEX Q IV o en MicroTOF-Q hybrid quadrupole time-of-flight spectrometer (Bruker Daltonics, Bremen, Germany).

Las medidas del poder rotatorio óptico  $[\alpha]_D$  fueron realizadas en un polarímetro Perkin-Elmer 241, a temperatura ambiente, en la banda característica del Na ( $\lambda = 5890\text{ Å}$ ). La concentración se expresa en g/100 mL y se indica entre paréntesis en cada caso, junto al disolvente utilizado.

## ***Anexo 2. Bibliografía completa***





- 1 (a) Albrecht, M. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 576. (b) Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147.
- 2 (a) Kleiman, J. P.; Dubeck, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1544. (b) Cope, A. C.; Siekman, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3272.
- 3 (a) Dehand, J.; Pfeffer, M. *Coord. Chem. Rev.* **1976**, *18*, 327. (b) Omae, I. *Chem. Rev.* **1979**, *79*, 287. (c) Bruce, M. I. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 73. (d) Constable, E. C. *Polyhedron* **1984**, *3*, 1037. (e) Newkome, G. R.; Puckert, W. E.; Gupta, V. K.; Kiefer, G. E. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 451. (f) Omae, I. *Coord. Chem. Rev.* **1988**, *83*, 137. (g) Dunina, V. V.; Zalevskaya, O. A.; Potapov, V. M. *Russ. Chem. Rev.* **1988**, *57*, 250. (h) Uson, R.; Fornies, J. *Adv. Organomet. Chem.* **1988**, *28*, 219. (i) Evans, D. W.; Baker, G. R.; Newkome, G. R. *Coord. Chem. Rev.* **1989**, *93*, 155. (j) Steenwinkel, P.; Gossage, R. A.; van Koten, G. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 759. (k) Malinakova, H. C. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2636.
- 4 (a) Dupont, J. Pfeffer, M., Eds. *Palladacycles*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2008. (b) Rothwell, I. P. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 153. (c) Gómez, M.; Muller, G.; Rocamora, M. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *193-195*, 769. (d) Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527. (e) Albert, J.; Granell, J.; Muller, G. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2101. (f) Djukic, J.-P.; Sortais, J.-B.; Barloy, L.; Pfeffer, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 817.
- 5 (a) Pfeffer, M. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 335. (b) Dupont, J.; Pfeffer, M.; Spencer, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1917. (c) Singleton, J. T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1837. (d) Bedford, R. B. *Chem. Commun.* **2003**, 1787. (e) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4055. (f) Normand, A. T.; Cavell, K. J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 2781. (g) Selander, N.; Szabo, K. J. *Dalton Trans.* **2009**, 6267. (h) Jensen, C. M. *Chem. Commun.* **1999**, 2443. (i) Goldman, A. S.; Roy, A. H.; Huang, Z.; Ahuja, R.; Schinski, W.; Brookhart, M. *Science* **2006**, *312*, 257.
- 6 Ryabov, A. D. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 403.
- 7 Pearson, R. G. *Chemical Hardness*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1997.
- 8 (a) Ryabov, A. D.; Sakodinskaya, I. K.; Yatsimirsky, A. K. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1985**, 2629. (b) Alsters, P. L.; Engel, P. F.; Hogerheide, M. P.; Copijn, M.; Spek, A. L.; van Koten, G. *Organometallics* **1993**, *12*, 1831.
- 9 Gill, D. F.; Mann, B. E.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1973**, 270.
- 10 Albinati, A.; Affolter, S.; Pregosin, P. S. *Organometallics* **1990**, *9*, 379.
- 11 (a) Mohr, F.; Priver, S. H.; Bhargava, S. K.; Bennett, M. A. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1851. (b) Jordan, R. F.; Guram, A. S. *Organometallics* **1990**, *9*, 2116. (c) Mata, J. A.; Chianese, A. R.; Miecznikowski, J. R.; Poyatos, M.; Peris, E.; Faller, J. W.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2004**, *23*, 1253.
- 12 Valk, J.-M.; Boersma, J.; van Koten, G. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *483*, 213.
- 13 Trofimenko, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1808.
- 14 Steenwinkel, P.; Gossage, R. A.; Maunula, T.; Grove, D. M.; van Koten, G. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 763.
- 15 Mann, B. E.; Shaw, B. L.; Slade, R. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1971**, 2976.
- 16 Cheney, A. J.; Mann, B. E.; Shaw, B. L.; Slade, R. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1971**, 3833.
- 17 Garner, A.; Harris, C. F.; Vezzu, D. A. K.; Pike, R. D.; Huo, S. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 1902.
- 18 Vázquez-García, D.; Fernández, A.; López-Torres, M.; Rodríguez, A.; Gómez-Blanco, N.; Viader, C.; Vila, J.; Fernández, J. *Organometallics* **2010**, *29*, 3303.
- 19 Granell, J.; Martínez, M. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 11243.
- 20 Parshall, G. W. *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 139.
- 21 Canty, A. J.; van Koten, G. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 406.
- 22 Vicente, J.; Saura-Llamas, I. *Comments Inorg. Chem.* **2007**, *28*, 39.
- 23 Davies, D. L.; Donald, S. M. A.; Macgregor, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13754.
- 24 Omae, I. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1128.
- 25 Perutz, R. N.; Sabo-Etienne, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2578.
- 26 Liu, Z. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2280.
- 27 Keim, W. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *14*, 179.
- 28 Vaska, L. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 335.
- 29 (a) Rybtchinski, B.; Cohen, R.; Ben-David, Y.; Martin, J. M. L.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11041. (b) Lewis, J. C.; Wu, J.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Organometallics* **2005**, *24*, 5737. (c) Vigalok, A.; Uzan, O.; Shimon, L. J. W.; Ben-David, Y.; Martin, J. M. L.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12539.
- 30 Scott, N. M.; Dorta, R.; Stevens, E. D.; Correa, A.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3516.
- 31 Rybtchinski, B.; Vigalok, A.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12406.
- 32 Crocker, C.; Errington, R. J.; Markham, R.; Moulton, C. J.; Odell, K. J.; Shaw, B. L. *J. Am. Chem.*

- Soc.* **1980**, 102, 4373.
- 33 (a) Moulton, C. J.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1976**, 1020. (b) Crocker, C.; Empsall, H. D.; Errington, J.; Hyde, E. M.; McDonald, W. S.; Markham, R.; Norton, M. C.; Shaw, B. L.; Weeks, B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1982**, 1217.
- 34 Yang, L.; Krüger, A.; Neels, A.; Albrecht, M. *Organometallics* **2008**, 27, 3161.
- 35 (a) Nonoyama, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, 47, 767. (b) Tamayo, A. B.; Alleyne, B. D.; Djurovich, P. I.; Lamansky, S.; Tsyba, I.; Ho, N. N.; Bau, R.; Thompson, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7377.
- 36 Kozhevnikov, V.; Durrant, M.; Williams, J. *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 7598.
- 37 Clot, E.; Chen, J.; Lee, D.-H.; Sung, S. Y.; Appelhans, L. N.; Faller, J. W.; Crabtree, R. H.; Eisenstein, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8795.
- 38 Janowicz, A. H.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 3929.
- 39 Klei, S. R.; Tilley, T. D.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1816.
- 40 (a) Han, Y.; Lin, Y.; Hor, T.; Jin, G. *Organometallics* **2012**, 31, 995. (b) Han, Y.; Li, H.; Weng, L.; Jin, G. *Chem. Comm.* **2010**, 46, 3556.
- 41 Boutadla, Y.; Davies, D. L.; Jones, R. C.; Singh, K. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 3438.
- 42 (a) Li, L.; Brennessel, W. W.; Jones, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12414. (b) Davies, D. L.; Al-Duaij, O.; Fawcett, J.; Giardiello, M.; Hilton, S. T.; Russell, D. R. *Dalton Trans.* **2003**, 4132. (c) Bauer, W.; Prem, M.; Polborn, K.; Sünkel, K.; Steglich, W.; Beck, W. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 485. (d) Wik, B. J.; Romming, C.; Tilset, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, 189, 23.
- 43 Li, L.; Brennessel, W. W.; Jones, W. D. *Organometallics* **2009**, 28, 3492.
- 44 Scheeren, C.; Maasarani, F.; Hijazi, A.; Djukic, J.-P.; Pfeffer, M.; Zaric, S. D.; Le Goff, X.-F.; Ricard, L. *Organometallics* **2007**, 26, 3336.
- 45 (a) Colbran, S. B.; Irele, P. T.; Johnson, B. F. G.; Lahoz, F. J.; Lewis, J.; Raithby, P. R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1989**, 2023. (b) Poola, B.; Carrano, C. J.; Richmond, M. G. *Organometallics* **2008**, 27, 3018. (c) Raha, A. K.; Ghosh, S.; Karim, M. M.; Tocher, D. A.; Begum, N.; Sharmin, A.; Rosenberg, E.; Kabir, S. E. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 3613. (d) Cabeza, J. A.; del Rio, I.; Riera, V.; Suarez, M. *Organometallics* **2004**, 23, 1107. (e) Hwang, K.-W.; Chen, J.-L.; Chi, Y.; Lin, C.-W.; Cheng, Y.-M.; Lee, G.-H.; Chou, P.-T.; Lin, S.-Y.; Shu, C.-F. *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 3307.
- 46 Kisenyi, J. M.; Sunley, G. J.; Cabeza, J. A.; Smith, A. J.; Adams, H.; Salt, N. J.; Maitlis, P. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1987**, 2459.
- 47 Baya, M.; Crochet, P.; Esteruelas, M. A.; Oñate, E. *Organometallics* **2001**, 20, 240.
- 48 Esteruelas, M. A.; López, A. M.; Oñate, E.; Royo, E. *Organometallics* **2005**, 24, 5780.
- 49 Zhang, L.; Dang, L.; Wen, T. B.; Sung, H. H.-Y.; Williams, I. D.; Lin, Z.; Jia, G. *Organometallics* **2007**, 26, 2849.
- 50 Buil, M. L.; Esteruelas, M. A.; Garcés, K.; Oliván, M.; Oñate, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10998.
- 51 Acharyya, R.; Peng, S.-M.; Lee, G.-H.; Bhattacharya, S. *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 7378.
- 52 Beley, M.; Collin, J.-P.; Sauvage, J.-P. *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 4539.
- 53 Beley, M.; Chodorowski, S.; Collin, J.-P.; Sauvage, J.-P.; Flamigni, L.; Barigelli, F. *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 2543.
- 54 Barigelli, F.; Flamigni, L.; Guardigli, M.; Juris, A.; Beley, M.; Chodorowski-Kimmes, S.; Collin, J.-P.; Sauvage, J.-P. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 136.
- 55 Barrio, P.; Castarlenas, R.; Esteruelas, M. A.; Oñate, E. *Organometallics* **2001**, 20, 2635.
- 56 Baya, M.; Eguillor, B.; Esteruelas, M. A.; Lledós, A.; Oliván, M.; Oñate, E. *Organometallics* **2007**, 26, 5140.
- 57 Barrio, P.; Castarlenas, R.; Esteruelas, M. A.; Lledós, A.; Maseras, F.; Oñate, E.; Tomas, J. *Organometallics* **2001**, 20, 442.
- 58 Barea, G.; Esteruelas, M. A.; Lledós, A.; López, A. M.; Oñate, E.; Tolosa, J. I. *Organometallics* **1998**, 17, 4065.
- 59 Esteruelas, M. A.; Masamunt, A. B.; Oliván, M.; Oñate, E.; Valencia, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 11612.
- 60 (a) Ladipo, F. T.; Merola, J. S. *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 4172. (b) Jones, W. D.; Dong, L.; Myers, A. W. *Organometallics* **1995**, 14, 855. (c) Morikita, T.; Hirano, M.; Sasaki, A.; Komiya, S. *Inorg. Chim. Acta* **1999**, 291, 341. (d) López, C.; Baron, G.; Arévalo, A.; Muñoz-Hernández, M. A.; García, J. J. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 664, 170. (e) Hirano, M.; Onuki, K.; Kimura, Y.; Komiya, S. *Inorg. Chim. Acta* **2003**, 352, 160.
- 61 Wang, X.; Lane, B. S.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4996.
- 62 Loza, M. L.; Parr, J.; Slawin, A. M. Z. *Polyhedron* **1997**, 16, 2321.
- 63 Brunner, H.; Köllnberger, A.; Burgemeister, T.; Zabel, M. *Polyhedron* **2000**, 19, 1519.

- 64 Davies, D. L.; Donald, S. M. A.; Al-Duaij, O.; Fawcett, J.; Little, C.; Macgregor, S. A. *Organometallics* **2006**, 25, 5976.
- 65 Neumann, B.; Krinninger, C.; Lorenz, I-P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 472.
- 66 Karshtedt, D.; Bell, A. T.; Tilley, T. D. *Organometallics* **2006**, 25, 4471.
- 67 McBee, J. L.; Escalada, J.; Tilley, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 12703.
- 68 (a) Karshtedt, D.; Bell, A. T.; Tilley, T. D. *Organometallics* **2004**, 23, 4169. (b) Karshtedt, D.; McBee, J. L.; Bell, A. T.; Tilley, T. D. *Organometallics* **2006**, 25, 1801. (c) Iverson, C. N.; Carter, C. A. G.; Baker, R. T.; Scollard, J. D.; Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12674.
- 69 (a) Grimsdale, A. C.; Chan, K. L.; Martin, R. E.; Jokisz, P. G.; Holmes, A. B. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 897. (b) Sasabe, H.; Kido, J. *J. Mat. Chem. C* **1**, **2013**, 1699. (c) Ho, C.-L.; Wong, W.-Y. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, 257, 1614. (d) Ho, C.-L.; Wong, W.-Y. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 1709. (e) Wu, H.; Ying, L.; Yang, W.; Cao, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3391.
- 70 (a) Tang, H.; Li, Y.; Chen, B.; Wu, H.; Yang, W.; Cao, Y. *Opt. Mater.* **2011**, 33, 1291. (b) Tong, B.; Mei, Q.; Chen, D.; Lu, M. *Synthetic Met.* **2012**, 162, 1701. (c) Xu, F.; Kwon, J.-Y.; Kim, J.-H.; Kim, H. U.; Lim, J. M.; Cho, H.; Lee, C. H.; Lee, J. H.; Lee, J.-I.; Hwang, D.-H. *Synthetic Met.* **2012**, 162, 1421. (d) Chi, Y.; Chou, P.-T. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 638.
- 71 Tanga, H.; Weia, L.; Wang, J.; Li, Y.; Wub, H.; Yangb, W.; Cao, Y. *Synthetic Met.* **2014**, 187, 209.
- 72 (a) Hartinger, C. G.; Dyson P. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 391. (b) Jaouen, G.; Vessieres, A.; Butler, I. S. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 361. (c) Beck, W.; Severin, K. *Chem. Unserer Zeit* **2002**, 36, 356. (d) Fish, R. H.; Jaouen, G. *Organometallics* **2003**, 22, 2166. (e) Allardyce, C. S.; Dorcier, A.; Scolaro, C.; Dyson, P. J. *Appl. Organomet. Chem.* **2005**, 19, 1. (f) *Bioorganometallics: Biomolecules, Labeling, Medicine*; Jaouen, G., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2006.
- 73 Erker, G. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 1187.
- 74 Mann B. E.; Motterlini, R. *Chem. Commun.* **2007**, 4197.
- 75 Ang, W. H.; Dyson, P. J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 4003.
- 76 (a) Alberto, R. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 1179. (b) Liu, Z.; Habtemariam, A.; Pizarro, A. M.; Clarkson, G. J.; Sadler, P. J. *Organometallics* **2011**, 30, 4702.
- 77 (a) Almodares, Z.; Lucas, S. J.; Crossley, B. D.; Basri, A. M.; Pask, C. M.; Hebden A. J.; Phillips, R. M.; McGowan, P. C. *Inorg. Chem.* **2014**, 53, 727. (b) Wähler, K.; Ludewig, A.; Szabo, P.; Harms, K.; Meggers, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 807. (c) Kastl, A.; Dieckmann, S.; Wähler, K.; Völker, T.; Kastl, L.; Merkel, A. L.; Vultur, A.; Shannan, B.; Harms, K.; Ocker, M.; Parak, W.; Herlyn, M.; Meggers, E. *ChemMedChem* **2013**, 8, 924. (d) van Rijt, S. H.; Hebden, A. J.; Amaresekera, T.; Deeth, R. J.; Clarkson, G. J.; Parsons, S.; McGowan, P. C.; Sadler, P. J. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 7753. (e) Lucas, S. J.; Lord, R. M.; Wilson, R. L.; Phillips, R. M.; Sridharan, V.; McGowan, P. C. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 13800. (f) Camm, K. D.; El-Sokkary, A.; Gott, A. L.; Stockley, P. G.; Belyaeva, T.; McGowan, P. C. *Dalton Trans.* **2009**, 10914.
- 78 Revisiones generales en síntesis y biología de antibióticos  $\beta$ -lactámicos: (a) Brickner, S. J. *Chem. Ind. (London)* **1997**, 131. (b) Rolinson, G. N. *J. Antimicrob. Chemother.* **1998**, 41, 589. (c) Setti, E. L.; Micetich, R. G. *Curr. Med. Chem.* **1998**, 5, 101. (d) Demain, A. L.; Elander, R. P. *Antonie van Leeuwenhoek* **1999**, 75, 5. (e) Gómez-Gallego, M.; Mancheño, M. J.; Sierra, M. A. *Tetrahedron* **2000**, 56, 5743. (f) Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3988. (g) Fu, N.; Tidwell, T. T. *Tetrahedron* **2008**, 64, 10465. (h) Aranda, M. T.; Pérez-Faginas, P.; González-Muniz, R. *Curr. Org. Synth.* **2009**, 6, 325. (i) Kong, K.-F.; Schnepfer, L.; Mathee, K. *APMIS* **2010**, 118, 1. (j) Tidwell, T. T. *Top. Heterocycl. Chem.* **2013**, 30, 111. (k) Fernández, I.; Sierra, M. A. *Top. Heterocycl. Chem.* **2013**, 30, 65.
- 79 (a) Walsh, C. T.; Wright, G. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 391. (b) Fisher, J. F.; Meroueh, S. O.; Mobashery, S. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 395. (c) Payne, D. J. *Science* **2008**, 321, 1644.
- 80 Simmons, K. J.; Fishwick, C. W. *Nat. Rev. Microbiol.* **2010**, 8.
- 81 Schenk, G.; Mitic, N.; Gahan, L. R.; Ollis, D. L.; McGeary, R. P.; Ruddat, L. W. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 2.
- 82 (a) Badarau, A.; Llinás, A.; Laws, A. P.; Damblon, C.; Page, M. I. *Biochemistry* **2005**, 44, 8578. (b) Kumarasamy, K. K.; Toleman, M. A.; Walsh, T. R.; Bagaria, J.; Butt, F. A.; Balakrishnan, R.; Chaudhary, U.; Doumith, M.; Giske, C. G.; Irfan, S.; Krishnan, P.; Kumar, A. V.; Maharjan, S.; Mushtaq, S.; Noorie, T.; Paterson, D. L.; Pearson, A.; Perry, C.; Pike, R.; Rao, B.; Ray, U.; Sarma, J. B.; Sharma, M.; Sheridan, E.; Thirunarayan, M. A.; Turton, J.; Upadhyay, S.; Warner, M.; Welfare, W.; Livermore, D. M.; Woodford, N. *Lancet Infect. Dis.* **2010**, 10, 597. (c) Nordmann, P.; Poirel, L.; Walsh, T. R.; Livermore, D. M. *Trends Microbiol.* **2011**, 19, 588.
- 83 (a) Lewis, K. *Nature Rev. Drug Discov.* **2013**, 12, 371; (b) Jones, D. *Nature Rev. Drug Discov.* **2010**, 9, 751.

- 84 (a) McKenna, M. *Nature* **2013**, 499, 394. (b) Levy, S. B.; Marshall, B. *Nature Medicine* **2004**, 10, S122 - S129. (c) Wang, J.-F.; Chou, K.-Ch. *Current Top. Med. Chem.* **2013**, 13, 1242. (d) Crowder, M. W.; Spencer, J.; Vila, A. J. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 72.
- 85 (a) Livermore, D. M. *J. Antimicrob. Chemother.* **1998**, 41, 25. (b) Jones, R. N.; Pfaller, M. A. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **1998**, 31, 379.
- 86 Pérez-Llarena, F. J.; Bou, G. *Current Med. Chem.* **2009**, 16, 3740.
- 87 Pratt, R. F. *The Chemistry of  $\beta$ -Lactams:  $\beta$ -Lactamase Inhibition*, Ed.: Page, M. I., Chapman & Hall, Glasgow, **1992**, págs. 229-271.
- 88 (a) Buynak, J. D.; Vogeti, L.; Chen, H. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2953. (b) Hevia, E.; Pérez, J.; Riera, V.; Miguel, D.; Campomanes, P.; Menéndez, M. I.; Sordo, T. L.; García-Granada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3706. (c) Paul, T. R.; Halligan, N. G.; Blaszcak, L. C.; Parr, T. R. Jr.; Beveridge, T. J. *J. Bacteriol.* **1992**, 174, 4689. (d) Wöckel, S.; Galezowska, J.; Dechert, S.; Meyer, F. *Inorg. Chem.* **2012**, 51, 2486. (e) Dauth, A.; Love, J. A. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 7782. (f) Dreesen, L.; Silien, C.; Volcke, C.; Sartenaer, Y.; Thiry, P. A.; Peremans, A.; Grugier, J.; Marchand-Brynaert, J.; Brans, A.; Grubisic, S.; Joris, B. *ChemPhysChem* **2007**, 8, 1071. (g) Kumar, D.; Syamal, A.; Kumar, A.; Dass, D.; Gupta, A. *Asian J. Chem.* **2009**, 21, 7345. (h) Zaworotko, M. J.; Hammud, H. H.; Abbas, I.; Kravtsov, V. C.; Masoud, M. S. *J. Coord. Chem.* **2006**, 59, 65. (i) Anaconda, J. R.; Figueroa, E. M. *J. Coord. Chem.* **1999**, 48, 181. (j) El-Gamel, N. E. A. *J. Coord. Chem.* **2010**, 63, 534. (k) Chohan, Z. H.; Supuran, C. T.; Scozzafava, A. *J. Enzyme Inh. Med. Chem.* **2004**, 19, 79. (l) Mohamed, G. G.; Hosny, W. M.; Abd El-Rahim, M. A. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **2002**, 32, 1501. (m) Kupka, T. *Spectrochimica Acta Part A* **1997**, 53, 2649.
- 89 (a) Kumar, K.; Singh, P.; Kremer, L.; Guerardel, Y.; Biot, C.; Kumar, V. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 5778. (b) Balogh, J.; Skoda-Foeldes, R.; Vazdar, K.; Habus, I. *J. Organomet. Chem.* **2012**, 703, 51. (c) Balogh, J.; Kegl, T.; Parkanyi, L.; Kollar, L.; Ungvary, F.; Skoda-Foeldes, R. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 1394. (d) Radolovic, K.; Molcanov, K.; Habus, I. *J. Mol. Struct.* **2010**, 966, 8. (e) Kovac, V.; Radolovic, K.; Habus, I.; Siebler, D.; Heinze, K.; Rapic, V. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 389. (f) Poljak, T.; Molcanov, K.; Visnjevac, A.; Habus, I.; Kovac, V.; Rapic, V. *J. Mol. Struct.* **2005**, 751, 60. (g) Bernardi, L.; Bonini, B. F.; Comes-Franchini, M.; Dessole, G.; Fochi, M.; Ricci, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3326. (h) Bonini, B. F.; Femoni, C.; Comes-Franchini, M.; Foschi, M.; Mazzanti, G.; Ricci, A.; Varchi, G. *Synlett* **2001**, 1092. (i) Ghatak, A.; Becker, F. F.; Banik, B. K. *Heterocycles* **2000**, 53, 2769. (j) Fu, N.-Y.; Liu, M.-S. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 499.
- 90 (a) Sierra, M. A.; Mancheño, M. J.; Vicente, R.; Gómez-Gallego, M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8920. (b) Sierra, M. A.; Rodríguez-Fernández, M.; Casarrubios, L.; Gómez-Gallego, M.; Allen, C. P.; Mancheño, M. J. *Dalton Trans.* **2009**, 8399.
- 91 Sierra, M. A.; Rodríguez-Fernández, M.; Casarrubios, L.; Gómez-Gallego, M.; Mancheño, M. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2998.
- 92 Lage, M. L.; Fernández, I.; Mancheño, M. J.; Gómez-Gallego, M.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 593.
- 93 Pellico, D.; Gómez-Gallego, M.; Ramírez-López, P.; Mancheño, M. J.; Sierra, M. A.; Torres, M. R. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 6940.
- 94 (a) Mori, M.; Somada, A.; Oida, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 716. (b) Kanno, O.; Shimoji, Y.; Ohya, S.; Kawamoto, I. *J. Antibiot.* **2000**, 53, 404. (c) Sader, H. S.; Gales, A. C. *Drugs* **2001**, 61, 553. (d) Alcaide, B.; Almendros, P. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 245. (e) Copar, A.; Prevec, T.; Anžič, B.; Mesar, T.; Selič, L.; Vilar, M.; Solmajer, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 971. (f) Plantan, I.; Selič, L.; Mesar, T.; Anderluh, P. S.; Oblak, M.; Preželj, A.; Hesse, L.; Andrejašič, M.; Vilar, M.; Turk, D.; Kocijan, A.; Prevec, T.; Vilfan, G.; Kocjan, D.; Copar, A.; Urleb, U.; Solmajer, T. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 4113. (g) Venkatesan, A. M.; Agarwal, A.; Abe, T.; Ushirogouchi, H.; Ado, M.; Tsuyoshi, T.; Dos Santos, O.; Li, Z.; Francisco, G.; Lin, Y. I.; Petersen, P. J.; Yang, Y.; Weiss, W. J.; Schlaes, D. M.; Mansour, T. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 1890. (h) Jackson, P. M.; Roberts, S. M.; Davalli, S.; Donati, D.; Marchioro, C.; Perboni, A.; Proviera, S.; Rossi, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2029.
- 95 Ngo, J. *Drugs of the Future* **1996**, 21, 1238.
- 96 (a) Tranquillini, M. E.; Araldi, G. L.; Donati, D.; Pentassuglia, G.; Pezzoli, A.; Ursini, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1683. (b) Biondi, S. *Chem. Het. Comp.* **1998**, 34, 1324.
- 97 Biondi, S.; Pecunioso, A.; Busi, F.; Contini, S. A.; Donati, D.; Maffei, M.; Pizzi, D. A.; Rossi, L.; Rossi, T.; Sabbatini, F. M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 5649.
- 98 (a) Schimdt, G.; Schröck, W.; Endermann, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2193. (b) Joshi, S. N.; Puranik, V. G.; Deshmukh, A. R.; Bhawal, B. M. *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, 12, 3073.
- 99 *Bioorganometallics: Biomolecules, Labeling, Medicine*, G. Jaouen, Ed. Wiley-VCH, Weinheim 2006.

- 100 Plieger, P. G.; Burrell, A. K.; Jameson, G. B.; Officer, D. L. *Dalton Trans.* **2004**, 319.
- 101 (a) Luzung, M. R.; Patel, J. S.; Yin, J. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8330. (b) Kim, S. H.; Rieke, R. D.; *Tetrahedron* **2010**, 66, 3135.
- 102 (a) Cooper, R. D. G.; Daugherty, B. W.; Boyd, D. B. *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59, 485. (b) Tidwell, T. T. *Ketenes*. Wiley: New York, 1995, pp 518-536. (c) van der Steen, F. H.; van Koten, G. *Tetrahedron* **1991**, 47, 7503; (d) Georg, G. I.; Ravikumar, V. T. In *The Organic Chemistry of  $\beta$ -Lactams*. Georg, G. I., Ed.; Verlag Chemie: New York, 1993, pp 295-398. (e) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3223. (f) Singh, G. S. *Tetrahedron* **2003**, 59, 7631. (g) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 1837. (h) Tidwell, T. T. *Ketenes*; Wiley: New York, 1995; pp 57-67. (i) Tidwell, T. T. *Ketenes II*; Wiley: New York, 2006 (j) Cossío, F. P.; Arrieta, A.; Sierra, M. A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 925. (k) Banik B. K., "Beta Lactams: Unique Structures of Distinction", Springer, 2012. (l) Tidwell, T. T. *Angew. Chem., Intl. Ed.* **1996**, 35.
- 103 Li, L.; Jiao, Y.; Brennessel, W. W.; Jones, W. D. *Organometallics*, **2010**, 29, 4593.
- 104 Los tamices moleculares de 3 Å se activan por calefacción en una estufa a 140°C durante 12 h y enfriamiento bajo Ar hasta temperatura ambiente.
- 105 M. A. Massa, D. P. Spangler, R. C. Durley, B. S. Hickory, D. T. Connolly, B. J. Witherbee, M. E. Smith, J. A. Sikorski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 1625.
- 106 T. Furuya, D. Benítez, E. Tkatchouk, A. E. Strom, P. Tang, W. A. Goddard III, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3793.
- 107 (a) Kang, J. W.; Moseley, K.; Maitlis, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5970. (b) White, C.; Yates, A.; Maitlis, P. M. *Inorg. Synth.* **1992**, 29, 228.
- 108 Sigel, H.; Martin, R. B. *Chem. Rev.* **1982**, 82, 385.
- 109 (a) Goodgame, D. M. L.; Khaled, A. M.; O'Mahoney, C. A.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 851; (b) Goodgame, D. M. L.; Hill, S. P. W.; Williams, D. J. *Polyhedron* **1992**, 11, 1841; (c) Goodgame, D. M. L.; Hill, S. P. W.; Lincoln, R.; Quiros, M.; Williams, D. J. *Polyhedron* **1993**, 12, 2753; (d) Arndt, P.; Lefeber, C.; Kempe, R.; Tillack, A.; Rosenthal, U. *Chem. Ber.* **1996**, 129, 1281; (e) Brombacher, H.; Vahrenkamp, H. *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 6054; (f) Gross, F.; Vahrenkamp, H. *Inorg. Chem.* **2005**, 44, 4433; (g) Meyer, F.; Pritzkow, H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 2346.
- 110 (a) Clement, O.; Rapko, B. M.; Hay, B. P. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 170, 203; (b) Alekseev, V. G. *Pharm. Chem. J.* **2012**, 45, 679.
- 111 (a) Fulton, J. R.; Holland, A. W.; Fox, D. J.; Bergman, R. G. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 44. (b) Gunnoe, B. T. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 1185; (c) Esteruelas, M. A.; López, A. M.; Mora, M.; Oñate, E. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7543.
- 112 Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 2874.
- 113 Martín-Ortiz, M.; Gómez-Gallego, M.; Ramírez de Arellano, C.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 12603.
- 114 Leban, I.; Selič, L.; Mesar, T.; Copar, A.; Šolmajer, T. *Acta Crystallogr., Sect. C* **2002**, C58, o367.
- 115 Dasgupta, M.; Tadesse, H.; Blake, A. J.; Bhattacharya, S. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 3281.
- 116 (a) Jacobsen, M. F.; Turks, M.; Hazell, R.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2411. (b) Ramana, C. V.; Dushing, M. P.; Mohapatra, S.; Mallik, R.; Gonnade, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 38.
- 117 (a) Werner, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 927. (b) Esteruelas, M. A.; Olivañ, M.; Vélez, A. *Inorg. Chem.* **2013**, 52, 5339. (c) Esteruelas, M. A.; Olivañ, M.; Vélez, A. *Inorg. Chem.* **2013**, 52, 12108.
- 118 (a) Scheer, P.; Schurig, V.; Walz, L. *Acta Crystallogr., Sect. C* **1990**, C46, 1442. (b) Aullón, G.; Álvarez, S. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 3137. (c) Aullón, G.; Álvarez, S. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 655. (d) Gussenhoven, E. M.; Olmstead, M. M.; Fettingner, J. C.; Balch, A. L. *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 4570.
- 119 (a) Rasmussen, P. G.; Bailey, O. H.; Bayón, J. C.; Butler, W. M. *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 343. (b) Rasmussen, P. G.; Kolowich, J. B.; Bayón, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7042.
- 120 (a) Barrio, P.; Esteruelas, M. A.; Oñate, E. *Organometallics* **2004**, 23, 1340. (b) Barrio, P.; Esteruelas, M. A.; Oñate, E. *Organometallics* **2004**, 23, 3627. (c) Baya, M.; Eguillor, B.; Esteruelas, M. A.; Oliván, M.; Oñate, E. *Organometallics* **2007**, 26, 6556. (d) Eguillor, B.; Esteruelas, M. A.; Oliván, M.; Puerta, M. *Organometallics* **2008**, 27, 445. (e) Esteruelas, M. A.; Forcén, E.; Oliván, M.; Oñate, E. *Organometallics* **2008**, 27, 6188. (f) Esteruelas, M. A.; Fernández, I.; Herrera, A.; Martín-Ortiz, M.; Martínez-Álvarez, R.; Olivañ, M.; Oñate, E.; Sierra, M. A.; Valencia, M. *Organometallics* **2010**, 29, 976. (g) Eguillor, B.; Esteruelas, M. A.; García-Raboso, J.; Oliván, M.; Oñate, E.; Pastor, I. M.; Peñafiel, I.; Yus, M. *Organometallics* **2011**, 30, 1658. (h) Crespo, O.; Eguillor, B.; Esteruelas, M. A.; Fernández, I.; García-Raboso, J.; Gómez-Gallego, M.; Martín-Ortiz, M.; Oliván, M.; Sierra, M. A. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5328. (i) Esteruelas, M. A.; Fernández, I.;

- Gómez-Gallego, M.; Martín-Ortiz, M.; Molina, P.; Oliván, M.; Otón, F.; Sierra, M. A.; Valencia, M. *Dalton Trans.* **2013**, 42, 3597.
- 121 (a) Atencio, R.; Esteruelas, M. A.; Lahoz, F. J.; Oro, L. A.; Ruiz, N. *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 1004. (b) Esteruelas, M. A.; Lahoz, F. J.; López, A. M.; Oñate, E.; Oro, L. A.; Ruiz, N.; Sola, E.; Tolosa, J. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 7811. (c) Castillo, A.; Barea, G.; Esteruelas, M. A.; Lahoz, F. J.; Lledós, A.; Maseras, F.; Modrego, J.; Oñate, E.; Oro, L. A.; Ruiz, N.; Sola, E. *Inorg. Chem.* **1999**, 38, 1814. (d) Buil, M. L.; Esteruelas, M. A.; Garcés, K.; García-Raboso, J.; Oliván, M. *Organometallics* **2009**, 28, 4606. (e) Esteruelas, M. A.; García-Raboso, J.; Oliván, M. *Organometallics* **2011**, 30, 3844.
- 122 (a) Esteruelas, M. A.; García-Raboso, J.; Oliván, M.; Oñate, E. *Inorg. Chem.* **2012**, 51, 5975. (b) Esteruelas, M. A.; García-Raboso, J.; Oliván, M. *Inorg. Chem.* **2012**, 51, 9522.
- 123 Eguillor, B.; Esteruelas, M. A.; García-Raboso, J.; Oliván, M.; Oñate, E. *Organometallics* **2009**, 28, 3700.
- 124 (a) Flood, T. C.; Lim, J. K.; Deming, M. A. *Organometallics* **2000**, 19, 2310. (b) Ghosh, A. K.; Kamar, K. K.; Paul, P.; Peng, S.-M.; Lea, G.-H.; Goswami, S. *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 6343.
- 125 Castillo, A.; Esteruelas, M. A.; Oñate, E.; Ruiz, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9691.
- 126 (a) Grace, M.; Beall, H.; Bushweller, C. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 701. (b) Green, M. L. H.; Munakata, H.; Saito, T. *J. Chem. Soc. A* **1971**, 469. (c) Empsall, H. D.; Mentzer, E.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 861. (d) Marks, T. J.; Kolb, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3397. (e) Marks, T. J.; Kolb, J. R. *Chem. Rev.* **1977**, 77, 263. (f) Kirtley, S. W.; Andrews, M. A.; Bau, R.; Grynkewich, G. W.; Marks, T. J.; Tipton, D. L.; Whittlesey, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 7154. (g) Statler, A. J.; Wilkinson, G.; Thornton-Pett, M.; Hursthouse, M. B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1984**, 1731. (h) Rhodes, L. F.; Venanzi, L. M.; Sorato, C.; Albinati, A. *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 3335. (i) Ghilardi, C. A.; Innocenti, P.; Midollini, S.; Ortadini, A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1989**, 2133. (j) Jensen, J. A.; Girolami, G. S. *Inorg. Chem.* **1989**, 28, 2114. (k) Bianchini, C.; Peñez, J. P.; Peruzzini, M.; Zanolini, F.; Vacca, A. *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 279. (l) Werner, H.; Schulz, M.; Esteruelas, M. A.; Oro, L. A. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 445, 261. (m) Esteruelas, M. A.; Jean, Y.; Lledós, A.; Oro, L. A.; Ruiz, N.; Volatron, F. *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 3609. (n) Gusev, D.; Llamazares, A.; Artus, G.; Jacobsen, H.; Berke, H. *Organometallics* **1999**, 18, 75. (o) Conway, S. L. J.; Doerrer, L. H.; Green, M. L. H.; Leech, M. A. *Organometallics* **2000**, 19, 630. (p) Hebden, T. J.; Denney, M. C.; Pons, V.; Piccoli, P. M. B.; Koetzle, T. F.; Schultz, A.; Kaminsky, W.; Goldberg, K. I.; Heinekey, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10812. (q) Zhang, J.; Balaraman, E.; Leitus, G.; Milstein, D. *Organometallics* **2011**, 30, 5716. (r) Alós, J.; Bolaño, T.; Esteruelas, M. A.; Oliván, M.; Oñate, E.; Valencia, M. *Inorg. Chem.* **2014**, 53, 1195.
- 127 (a) Demachy, I.; Esteruelas, M. A.; Jean, Y.; Lledós, A.; Maseras, F.; Oro, L. A.; Valero, C.; Volatron, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8388. (b) Duckett, S. B.; Lowe, J. C.; Lowe, J. P.; Mawby, R. *J. Dalton Trans.* **2004**, 3788. (c) Duckett, S. B.; Lowe, J. P.; Mawby, R. *J. Dalton Trans.* **2006**, 2661.
- 128 Chamberlain, B.; Duckett, S. B.; Lowe, J. P.; Mawby, R. J.; Stott, J. C. *Dalton Trans.* **2003**, 2603.
- 129 (a) Werner, H.; Esteruelas, M. A.; Meyer, U.; Wrackmeyer, B. *Chem. Ber.* **1987**, 120, 11. (b) Esteruelas, M. A.; Lahoz, F. J.; Lopez, J. A.; Oro, L. A.; Schlünken, C.; Valero, C.; Werner, H. *Organometallics* **1992**, 11, 2034. (c) Esteruelas, M. A.; García, M. P.; López, A. M.; Oro, L. A.; Ruiz, N.; Schlünken, C.; Valero, C.; Werner, H. *Inorg. Chem.* **1992**, 31, 5580. (d) Buil, M. L.; Espinet, P.; Esteruelas, M. A.; Lahoz, F. J.; Lledós, A.; Martínez-Ilarduya, J. M.; Maseras, F.; Modrego, J.; Oñate, E.; Oro, L. A.; Sola, E.; Valero, C. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 1250. (e) Buil, M. L.; Esteruelas, M. A.; Oñate, E.; Ruiz, N. *Organometallics* **1998**, 17, 3346. (f) Esteruelas, M. A.; Oro, L. A. *Adv. Organomet. Chem.* **2001**, 47, 1. (g) Buil, M. L.; Esteruelas, M. A.; Garcés, K.; Oñate, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2250.
- 130 (a) Singh, K. A.; Balamurugan, V.; Mukherjee, R. *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 6497. (b) Fortney, F. C.; Geib, S. J.; Lin, F.; Shepherd, R. E. *Inorg. Chim. Acta* **2005**, 358, 2921. (c) Nag, R. J.; Butcher, R. J.; Bhattacharya, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 1251. (d) Dasgupta, M.; Nag, S.; Das, G.; Nethaji, M.; Bhattacharya, S. *Polyhedron* **2008**, 27, 139.
- 131 C. Chien, S. Fujita, S. Yamoto, T. Hara, T. Yamagata, M. Watanabe, K. Mashima, *Dalton Trans.* **2008**, 7, 916.
- 132 M. Setoguchi, S. Iimura, Y. Sugimoto, Y. Yoneda, J. Chiba, T. Watanabe, F. Muro, Y. Iigo, G. Takayama, M. Yokoyama, T. Taira, M. Aonuma, T. Takashi, A. Nakayama, N. Machinaga, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 1201.
- 133 Plater, M. J.; Barnes, P.; McDonald, L. K.; Wallace, S.; Archer, N.; Gelbrich, T.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 1633.
- 134 Usón, R.; Oro, L. A.; Cabeza, J. A. *Inorg. Synth.* **1985**, 23, 126.
- 135 La estereoquímica de los diastereómeros fue determinada mediante experimentos nOe. La

- irradiación de la resonancia a 1.41 ppm (Ir-CH<sub>3</sub>) aumenta (1.20%) la resonancia a 5.37 ppm (CH lactámico), mientras la saturación de la resonancia a 1.51 ppm (Ir-CH<sub>3</sub>) aumenta (0.69%) la resonancia a 8.66 ppm (CH piridínico).
- 136 Aracama, M.; Esteruelas, M. A.; Lahoz, F. J.; López, J. A.; Meyer, U.; Oro, L. A.; Werner, H. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 288.
- 137 (a) Kiss, L.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 4438 y referencias allí citadas. (b) Kiss, L.; Forró, E.; Fuster, S.; Fülöp, F. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6528. (c) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Amino Acids*, 2ª ed; Juaristi, E.; Soloshonok, V. Eds.; Wiley-Interscience: New Jersey, 2005; Vol. 20, pp. 477-495. (d) Angelaud, R.; Zhong, Y.-L.; Maligres, P.; Lee, J.; Askin, D. J. *Org. Chem.* **2005**, *70*, 1949. (e) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1837. (f) Deshmukh, A. R.; Bhawal, M.; Krishnaswamy, D.; Govande, V. V.; Shinkre, B. A.; Jayanthi, A. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1889.
- 138 (a) Bourgeois, G.; Picard, J. P.; Cwio, F. P.; Palomo, C. *Adv. Mass Spectrom.* **1989**, *11A*, 876. (b) Georgiev, V. S.; Coomber, D. C.; Mullen, G. B. *Org. Mass Spectrom.* **1988**, 224.
- 139 (a) Fischer, M. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 2669. (b) Pérez-Ruiz, R.; Saez, J.; Domingo, L. R.; Jiménez, M. C.; Miranda, M. A. *Org. Bio. Chem.* **2012**, *39*, 7928.
- 140 (a) Paquette, L. A.; Wyvratt, M. J.; Allen, O. R., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1763. Un ejemplo relacionado se ha descrito en 2-azetinas, (b) Kappe, C. O.; Kollenz, G.; Natech, K.-P.; Leung-Toung, R.; Wentrup, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 488.
- 141 (a) Alcaide, B.; Miranda, M.; Pérez-Castells, J.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 297. (b) Alcaide, B.; Pérez-Castells, J.; Polanco, C.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6012. (c) Ardua, D.; Sordo, T. L.; *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 10171.
- 142 (a) Mizutani, T.; Uesaka, T.; Ogoshi, H. *Organometallics*, **1995**, *14*, 341. (b) Aye, K.-T.; Ferguson, G.; Lough, A. J.; Puddephatt, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 767. (c) Aye, K.-T.; Colpitts, D.; Ferguson, G.; Puddephatt, R. J. *Organometallics*, **1988**, *7*, 1454. (d) Zlota, A. A.; Frolow, F.; Milstein, D. *Organometallics*, **1990**, *9*, 1300.
- 143 (a) Bolaño, T.; Castarlenas, R.; Esteruelas, M. A.; Oñate, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3965; (b) Esteruelas, M. A.; Ana B. Masamunt, A. B.; Oliván, M.; Oñate, E.; Valencia, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11612.
- 144 (a) Eguillor, B.; Esteruelas, M. A.; Oliván, M.; Oñate, E. *Organometallics* **2004**, *23*, 6015; (b) Esteruelas, M. A.; López, A. M.; Oliván, M. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 795.
- 145 Burstein, C.; Lehmann, C. W.; Glorius, F. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 6207.
- 146 Gaussian 09 (Revision D.01): Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, A.; Rendell, J.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- 147 (a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785. (b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648. (c) Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623.
- 148 Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.
- 149 Andrae, D.; Haeussermann, U.; Dolg, M.; Stoll, H.; Preuss, H. *Theor. Chim. Acta* **1990**, *77*, 123.
- 150 Ehlers, A. W.; Bohme, M.; Dapprich, S.; Gobbi, A.; Hollwarth, A.; Jonas, V.; Kohler, K. F.; Stegmann, R.; Veldkamp, A.; Frenking, G. *Chem. Phys. Lett.* **1993**, *208*, 111.
- 151 (a) Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257; (b) Francl, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; DeFrees, D. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654.
- 152 Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378.
- 153 (a) Cooper, J.; Ziegler, T. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 6614; (b) Di Tommaso, S.; Tognetti, V.; Sicilia, E.; Adamo, C.; Russo, N. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 9875.
- 154 Procedimiento: se disuelven 20 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2 g de KMnO<sub>4</sub>, 5 mL de NaOH al 5% en 300 mL de H<sub>2</sub>O.









### Anexo 3. Resumen en inglés

#### Introduction

$\beta$ -Lactamic antibiotics are crucial for the treatment of bacterial infections as they have been for nearly 75 years. The social and economic importance of these compounds makes research in this field a priority fuelled by the continuous appearance of pathogens having multidrug resistance,<sup>78</sup> in particular those having enzymes capable of hydrolysing the four membered ring of these antibiotics (metallo- $\beta$ -lactamases or m $\beta$ s),<sup>81</sup> which renders the antibiotic inactive. Lately, the discovery of the New Delhi m $\beta$ s (NDM-1) conferring nearly complete resistance to most of the standard  $\beta$ -lactam antibiotics has triggered worldwide alarm.<sup>82</sup> So far there are no known inhibitors of these class B  $\beta$ -lactamases as these enzymes are named. Hence the quest for unprecedented structures having a  $\beta$ -lactam nucleus.<sup>78e-h</sup> One potential solution to these problems is the incorporation of organometallic moieties as substituents of the 2-azetidinone ring through the functionalization of an adequately preformed organic 2-azetidinone. These compounds would be new unprecedented bioorganometallic entities,<sup>72</sup> which may have antibacterial or other biological activities. In fact, it is known

<sup>78</sup> Revisiones generales en síntesis y biología de antibióticos  $\beta$ -lactámicos: (a) Brickner, S. J. *Chem. Ind.* (London) **1997**, 131. (b) Rolinson, G. N. *J. Antimicrob. Chemother.* **1998**, *41*, 589. (c) Setti, E. L.; Micetich, R. G. *Curr. Med. Chem.* **1998**, *5*, 101. (d) Demain, A. L.; Elander, R. P. *Antonie van Leeuwenhoek* **1999**, *75*, 5. (e) Gómez-Gallego, M.; Mancheño, M. J.; Sierra, M. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5743. (f) Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3988. (g) Fu, N.; Tidwell, T. T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10465. (h) Aranda, M. T.; Pérez-Faginas, P.; González-Muniz, R. *Curr. Org. Synth.* **2009**, *6*, 325. (i) Kong, K.-F.; Schneper, L.; Mathee, K. *APMIS* **2010**, *118*, 1. (j) Tidwell, T. T. *Top. Heterocycl. Chem.* **2013**, *30*, 111. (k) Fernández, I.; Sierra, M. A. *Top. Heterocycl. Chem.* **2013**, *30*, 65.

<sup>81</sup> Schenk, G.; Mitic, N.; Gahan, L. R.; Ollis, D. L.; McGeary, R. P.; Ruddat, L. W. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 2.

<sup>82</sup> (a) Badarau, A.; Llinás, A.; Laws, A. P.; Damblon, C.; Page, M. I. *Biochemistry* **2005**, *44*, 8578. (b) Kumarasamy, K. K.; Toleman, M. A.; Walsh, T. R.; Bagaria, J.; Butt, F. A.; Balakrishnan, R.; Chaudhary, U.; Doumith, M.; Giske, C. G.; Irfan, S.; Krishnan, P.; Kumar, A. V.; Maharjan, S.; Mushtaq, S.; Noorie, T.; Paterson, D. L.; Pearson, A.; Perry, C.; Pike, R.; Rao, B.; Ray, U.; Sarma, J. B.; Sharma, M.; Sheridan, E.; Thirunarayan, M. A.; Turton, J.; Upadhyay, S.; Warner, M.; Welfare, W.; Livermore, D. M.; Woodford, N. *Lancet Infect. Dis.* **2010**, *10*, 597. (c) Nordmann, P.; Poirel, L.; Walsh, T. R.; Livermore, D. M. *Trends Microbiol.* **2011**, *19*, 588.

<sup>72</sup> (a) Hartinger, C. G.; Dyson, P. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 391. (b) Jaouen, G.; Vessieres, A.; Butler, I. S. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 361. (c) Beck, W.; Severin, K. *Chem. Unserer Zeit* **2002**, *36*, 356. (d)

that 2-azetidinone-derived drugs show biological properties of interest apart from their antibacterial activity.

Moreover, true bioorganometallic  $\beta$ -lactams are nearly unknown and they are mainly metallocene-derived 2-azetidinones.<sup>88a-c,89</sup> In fact, most of the compounds derived from natural or synthetic  $\beta$ -lactam antibiotics are coordination complexes of well-known antibacterial agents.<sup>88d-m</sup> Our own interest in the synthesis of bioorganometallic  $\beta$ -lactams has resulted, to date, in the preparation of ferrocenyl-2-azetidinones **35**,<sup>90a</sup> the first example of a 6-ruthenocenylpenicillin **38**,<sup>92</sup> or macrocyclic bis- $\beta$ -lactams **39** having the metal moiety embedded in the macrocycle, which can also be considered as

---

Fish, R. H.; Jaouen, G. *Organometallics* **2003**, 22, 2166. (e) Allardyce, C. S.; Dorcier, A.; Scolaro, C.; Dyson, P. J. *Appl. Organomet. Chem.* **2005**, 19, 1. (f) *Bioorganometallics: Biomolecules, Labeling, Medicine*; Jaouen, G., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2006.

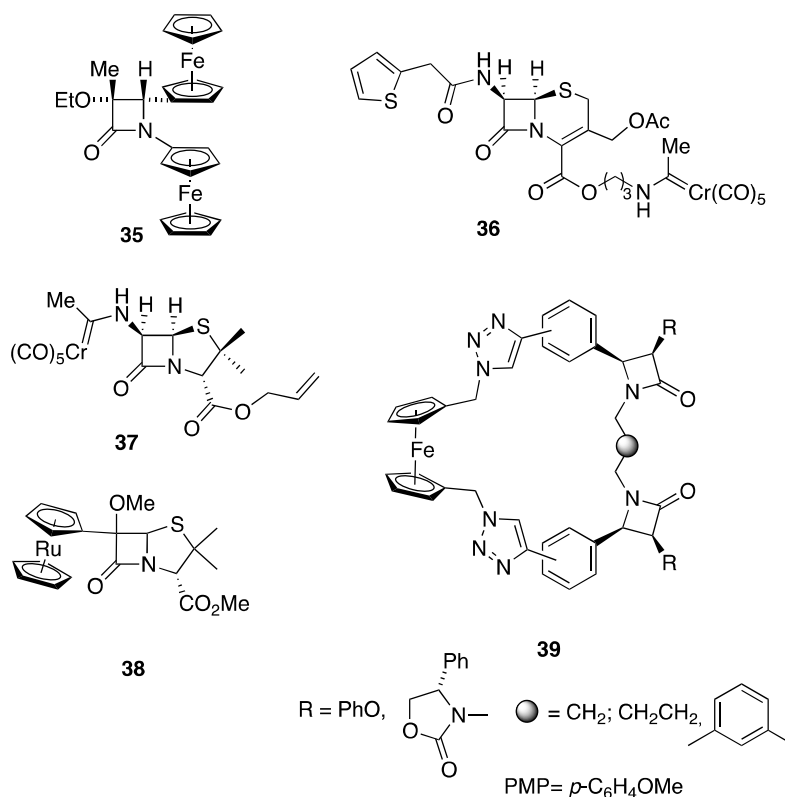
<sup>88</sup> (a) Buynak, J. D.; Vogeti, L.; Chen, H. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2953. (b) Hevia, E.; Pérez, J.; Riera, V.; Miguel, D.; Campomanes, P.; Menéndez, M. I.; Sordo, T. L.; García-Granada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3706. (c) Paul, T. R.; Halligan, N. G.; Blaszcak, L. C.; Parr, T. R. Jr.; Beveridge, T. J. *J. Bacteriol.* **1992**, 174, 4689. (d) Wöckel, S.; Galezowska, J.; Dechert, S.; Meyer, F. *Inorg. Chem.* **2012**, 51, 2486. (e) Dauth, A.; Love, J. A. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 7782. (f) Dreesen, L.; Silien, C.; Volcke, C.; Sartenaer, Y.; Thiry, P. A.; Peremans, A.; Grugier, J.; Marchand-Brynaert, J.; Brans, A.; Grubisic, S.; Joris, B. *ChemPhysChem* **2007**, 8, 1071. (g) Kumar, D.; Syamal, A.; Kumar, A.; Dass, D.; Gupta, A. *Asian J. Chem.* **2009**, 21, 7345. (h) Zaworotko, M. J.; Hammud, H. H.; Abbas, I.; Kravtsov, V. C.; Masoud, M. S. *J. Coord. Chem.* **2006**, 59, 65. (i) Anaconda, J. R.; Figueroa, E. M. *J. Coord. Chem.* **1999**, 48, 181. (j) El-Gamel, N. E. A. *J. Coord. Chem.* **2010**, 63, 534. (k) Chohan, Z. H.; Supuran, C. T.; Scozzafava, A. *J. Enzyme Inh. Med. Chem.* **2004**, 19, 79. (l) Mohamed, G. G.; Hosny, W. M.; Abd El-Rahim, M. A. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **2002**, 32, 1501. (m) Kupka, T. *Spectrochimica Acta Part A* **1997**, 53, 2649.

<sup>89</sup> (a) Kumar, K.; Singh, P.; Kremer, L.; Guerardel, Y.; Biot, C.; Kumar, V. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 5778. (b) Balogh, J.; Skoda-Foeldes, R.; Vazdar, K.; Habus, I. *J. Organomet. Chem.* **2012**, 703, 51. (c) Balogh, J.; Kegl, T.; Parkanyi, L.; Kollar, L.; Ungvary, F.; Skoda-Foeldes, R. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 1394. (d) Radolovic, K.; Molcanov, K.; Habus, I. *J. Mol. Struct.* **2010**, 966, 8. (e) Kovac, V.; Radolovic, K.; Habus, I.; Siebler, D.; Heinze, K.; Rapic, V. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 389. (f) Poljak, T.; Molcanov, K.; Visnjevac, A.; Habus, I.; Kovac, V.; Rapic, V. *J. Mol. Struct.* **2005**, 751, 60. (g) Bernardi, L.; Bonini, B. F.; Comes-Franchini, M.; Dessole, G.; Fochi, M.; Ricci, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3326. (h) Bonini, B. F.; Femoni, C.; Comes-Franchini, M.; Foschi, M.; Mazzanti, G.; Ricci, A.; Varchi, G. *Synlett* **2001**, 1092. (i) Ghatak, A.; Becker, F. F.; Banik, B. K. *Heterocycles* **2000**, 53, 2769. (j) Fu, N.-Y.; Liu, M.-S. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 499.

<sup>90</sup> (a) Sierra, M. A.; Mancheño, M. J.; Vicente, R.; Gómez-Gallego, M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8920. (b) Sierra, M. A.; Rodríguez-Fernández, M.; Casarrubios, L.; Gómez-Gallego, M.; Allen, C. P.; Mancheño, M. J. *Dalton Trans.* **2009**, 8399.

<sup>92</sup> Lage, M. L.; Fernández, I.; Mancheño, M. J.; Gómez-Gallego, M.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 593.

bioorganometallic derivatives.<sup>93</sup> Chromium carbene penicillin and cephalosporin derivatives **36** and **37** have also been synthesized by us (Figure 1).<sup>90b</sup>



**Figure 1**

Following the idea of functionalizing an adequately preformed organic 2-azetidinone with an organometallic moiety, building a M–C or M–N bond in the process, we examined the possibility of using a N-directed C–H or N–H insertion reactions to fulfil these requirements.<sup>1</sup> In fact, we have succeeded recently in using efficient C–H insertion reactions to prepare metal-modified nucleotides and nucleosides.<sup>113</sup>

Described in this thesis there is a general approach to the preparation of monocyclic and polycyclic 2-azetidinones having Ir, Rh, Ru and Os nucleus in their structures

<sup>93</sup> Pellico, D.; Gómez-Gallego, M.; Ramírez-López, P.; Mancheño, M. J.; Sierra, M. A.; Torres, M. R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6940.

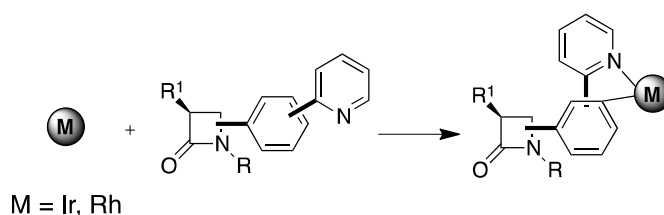
<sup>1</sup> (a) Albrecht, M. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 576. b) Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147.

<sup>113</sup> Martín-Ortiz, M.; Gómez-Gallego, M.; Ramírez de Arellano, C.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12603.

through a N-directed C–H or N–H insertion reactions. To the best of our knowledge the resulting structures are unprecedented in  $\beta$ -lactam or related chemistry and could be of interest both as bioactive substrates<sup>76</sup> and as synthetic intermediates, an aspect of  $\beta$ -lactam chemistry that is of continuous development.<sup>78</sup> Additionally, it is well known the specially rich reactivity of the 2-azetidinone ring. The behavior of this ring when reacted against  $\text{OsH}_6(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$  was also studied.

## Chapter II. New Mono- and Bimetallic Complexes with 2-azetidinone Ligands.

A simple way to introduce a metal fragment in a 2-azetidinone involves synthesis of the four membered ring carrying groups that can be functionalized via N-directed C–H activation (Figure 2).

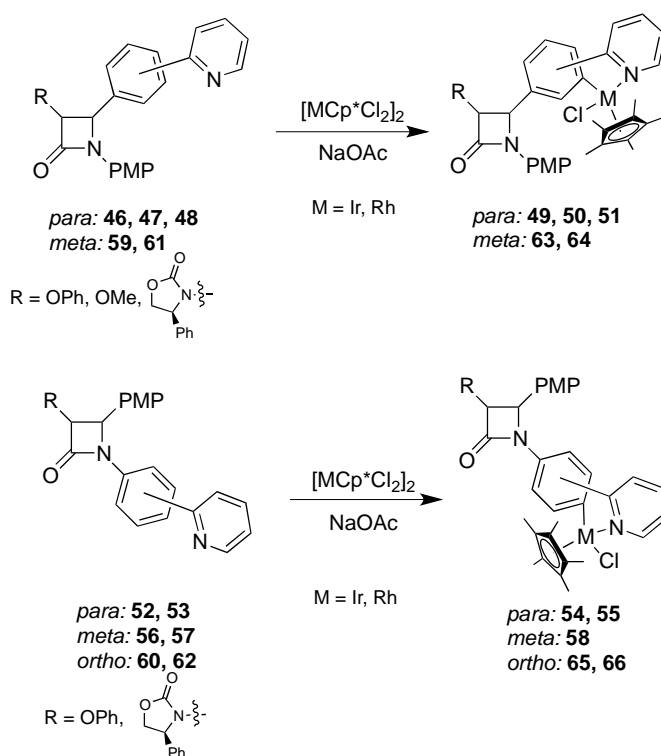


**Figure 2**

In our case, the system of choice is 2-phenylpyridine. The starting 2-azetidinones are accessible by a conventional Staudinger reaction between an acid chloride and different phenylpyridine derived imines. The use of Evans' oxazolidine derived acetic chloride led to enantiomerically pure 2-azetidinones which in turn were transformed into diastereomeric (at the metal) mixtures of enantiopure metalla-2-azetidinones. The resulting substrates react with  $(\text{MCp}^*\text{Cl})_2$  ( $\text{M} = \text{Ir, Rh}$ ) to form the desired metalla- $\beta$ -lactams. To succeed in this approximation, the metallation of these special lactamic substrates must be such as to allow the survival of the four-member ring, often labile.

<sup>76</sup> (a) Alberto, R. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 1179. (b) Liu, Z.; Habtemariam, A.; Pizarro, A. M.; Clarkson, G. J.; Sadler, P. J. *Organometallics* **2011**, 30, 4702.

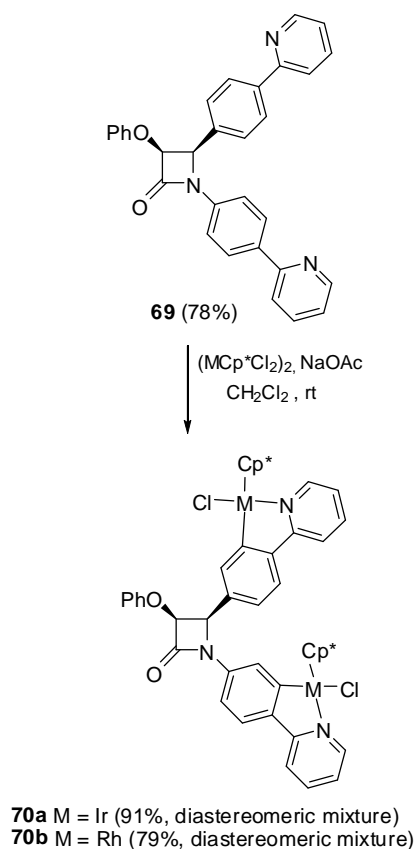
New classes of metalla- $\beta$ -lactams have been prepared from simple precursors in three steps. These unprecedented bioorganometallic compounds have been synthesized from  $\beta$ -lactams having a phenylpyridyl moiety attached to the C4, N1 or C4 and N1 positions simultaneously, through a directed C–H metal-insertion, in the presence of  $(\text{MCp}^*\text{Cl}_2)_2$  ( $\text{M} = \text{Ir}, \text{Rh}$ ). The reaction occurs under smooth conditions and in good to excellent yields. (Scheme 1).



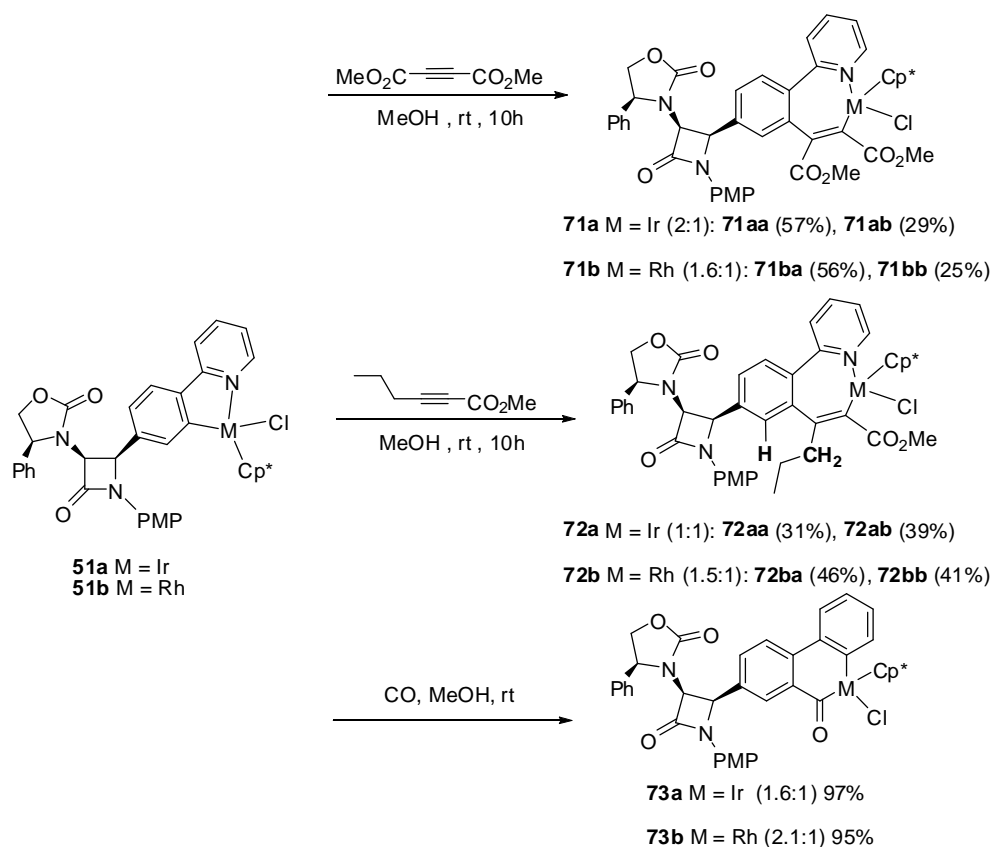
**Scheme 1**

Preparation of 2-azetidinone **69** containing two fragments of the phenylpyridine moiety yielded bimetallic  $\beta$ -lactams **70** as mixtures of diastereomers after reaction with  $(\text{IrCp}^*\text{Cl}_2)_2$  or  $(\text{RhCp}^*\text{Cl}_2)_2$  (Scheme 2).



**Scheme 2**

Moreover, the insertion of alkynes into the M–C bond of the metalla- $\beta$ -lactam occurs in excellent yields and as single regioisomers. The reaction of these metalla- $\beta$ -lactams with CO is also feasible, leading to the corresponding benzoyl-metalladerivatives in excellent yields (Scheme 3).



Scheme 3

### Chapter III. Synthesis of New Polycyclic Metalla- $\beta$ -lactam Structures:

#### Metallatrinems and Metallatetrabactams.

Tricyclic  $\beta$ -lactams known as tribactams or trinems<sup>94</sup> and their tetracyclic analogues tetrabactams are among the more promising candidates to act as  $\beta$ -lactamase inhibitors. Nevertheless, these inhibitors have a skeleton closely related to the natural and synthetic  $\beta$ -lactam antibiotics, which make them potential targets for the evolution of new

<sup>94</sup> (a) Mori, M.; Somada, A.; Oida, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 716. (b) Kanno, O.; Shimoji, Y.; Ohya, S.; Kawamoto, I. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 404. (c) Sader, H. S.; Gales, A. C. *Drugs* **2001**, *61*, 553. (d) Alcaide, B.; Almendros, P. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 245. (e) Copar, A.; Prevec, T.; Anžič, B.; Mesar, T.; Selič, L.; Vilar, M.; Solmajer, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 971. (f) Plantan, I.; Selič, L.; Mesar, T.; Anderluh, P. S.; Oblak, M.; Preželj, A.; Hesse, L.; Andrejašič, M.; Vilar, M.; Turk, D.; Kocijan, A.; Prevec, T.; Vilfan, G.; Kocijan, D.; Copar, A.; Urleb, U.; Solmajer, T. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4113. (g) Venkatesan, A. M.; Agarwal, A.; Abe, T.; Ushirogouchi, H.; Ado, M.; Tsuyoshi, T.; Dos Santos, O.; Li, Z.; Francisco, G.; Lin, Y. I.; Petersen, P. J.; Yang, Y.; Weiss, W. J.; Shlaes, D. M.; Mansour, T. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 1890. (h) Jackson, P. M.; Roberts, S. M.; Davalli, S.; Donati, D.; Marchioro, C.; Perboni, A.; Proviera, S.; Rossi, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2029.

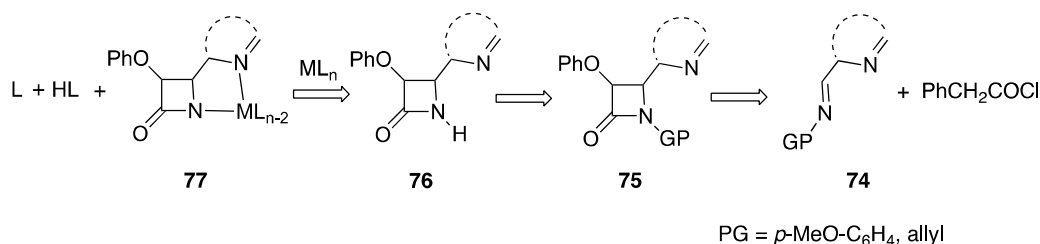
$\beta$ -lactamases. Therefore, a drastically different approach to avoid this problem is required. The incorporation of a transition metal<sup>72</sup> and its associated ligands as a constituent of the tribactam skeleton is certainly a promising alternative. In this context, it should be noted that there are no such analogues in nature and the metal fragment can afford a wide electronic and structural diversity, as a result of the wide range of coordination numbers and polyhedrons of these potential derivatives, which can be further modified through specific reactions. In addition, a plethora of useful starting complexes are available as metal precursors. The mentioned electronic and structural diversity introduced by the metal fragment should allow these systems to be used not only as inhibitors of  $\beta$ -lactamases but also as active antibacterial agents.

This chapter shows the first synthesis of metallatrinems, which include four-, six-, and seven-coordinate transition-metal derivatives of Ir(III), Rh(III), Ir(I), Rh(I), Os(IV), Os(II), and Ru(II) ions as a member of the tricyclic system.

We planned a four-step procedure for the synthesis of metallatribactams **77** having a metal at the 2-position of the tricyclic skeleton, with the aim of developing a flexible and easy route to these compounds (Scheme 4). The incorporation of the metal in the tricyclic skeleton **77** takes place by means of an assisted chelated heterolytic N–H bond activation of the 2-azetidinones **76**. These substrates were accessed by N-1 deprotection of  $\beta$ -lactams **75** prepared through a Staudinger cycloaddition between the appropriate imine **74** and phenoxyacetyl chloride.

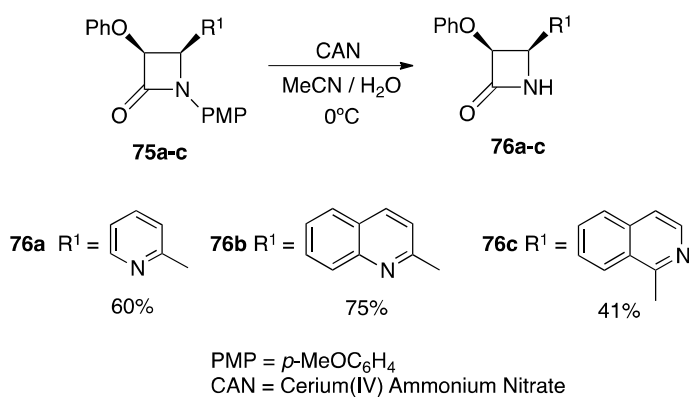
---

<sup>72</sup> (a) Hartinger, C. G.; Dyson P. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 391. (b) Jaouen, G.; Vessieres, A.; Butler, I. S. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 361. (c) Beck, W.; Severin, K. *Chem. Unserer Zeit* **2002**, 36, 356. (d) Fish, R. H.; Jaouen, G. *Organometallics* **2003**, 22, 2166. (e) Allardyce, C. S.; Dorcier, A.; Scolaro, C.; Dyson, P. J. *Appl. Organomet. Chem.* **2005**, 19, 1. (f) *Bioorganometallics: Biomolecules, Labeling, Medicine*; Jaouen, G., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2006.



Scheme 4

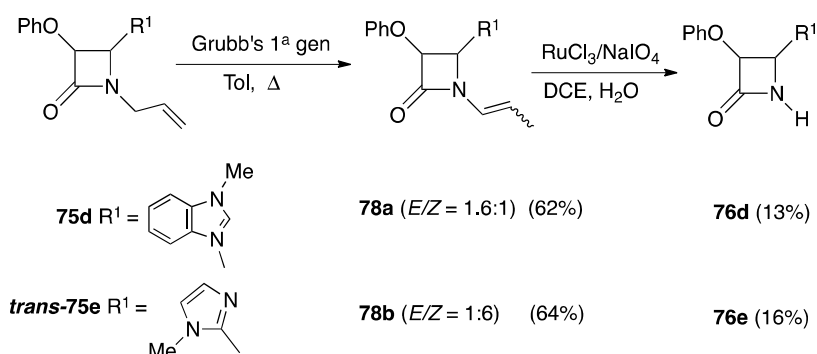
Compounds **75** bear either a *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (PMP) group or an allyl substituent at N-1 position. The election of the N-1 protecting group was critical to perform the next step. The compatibility of the heterocycle at the 4-position with the method used to remove the N-1 group was the pivotal feature of the synthesis of the 2-azetidinones. Thus, oxidative removal of the PMP group occurred uneventfully with cerium(IV) ammonium nitrate (CAN) to yield N-H 2-azetidinones **76a-c** in acceptable to good yields (Scheme 5).



Scheme 5

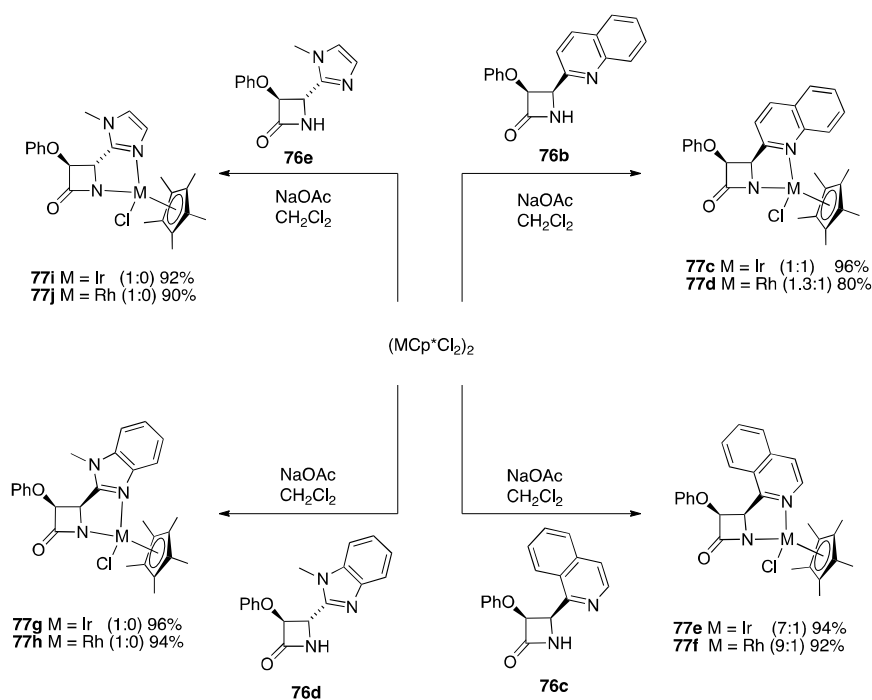
Oxidation of the heterocyclic nitrogen did not take place. Extensive decomposition of the starting materials to unknown mixtures of products was observed, however, when the reaction was tested with 2-azetidinones having five-membered heterocycles at the 4-position of the four-membered ring. In these cases, and an allyl group at the N1 position was used as protecting group. The deprotection methodology described by Alcaide and

Almendros involving the sequential use of Grubbs carbene (isomerization) and RuCl<sub>3</sub> (oxidation) was employed with acceptable results (Scheme 6).



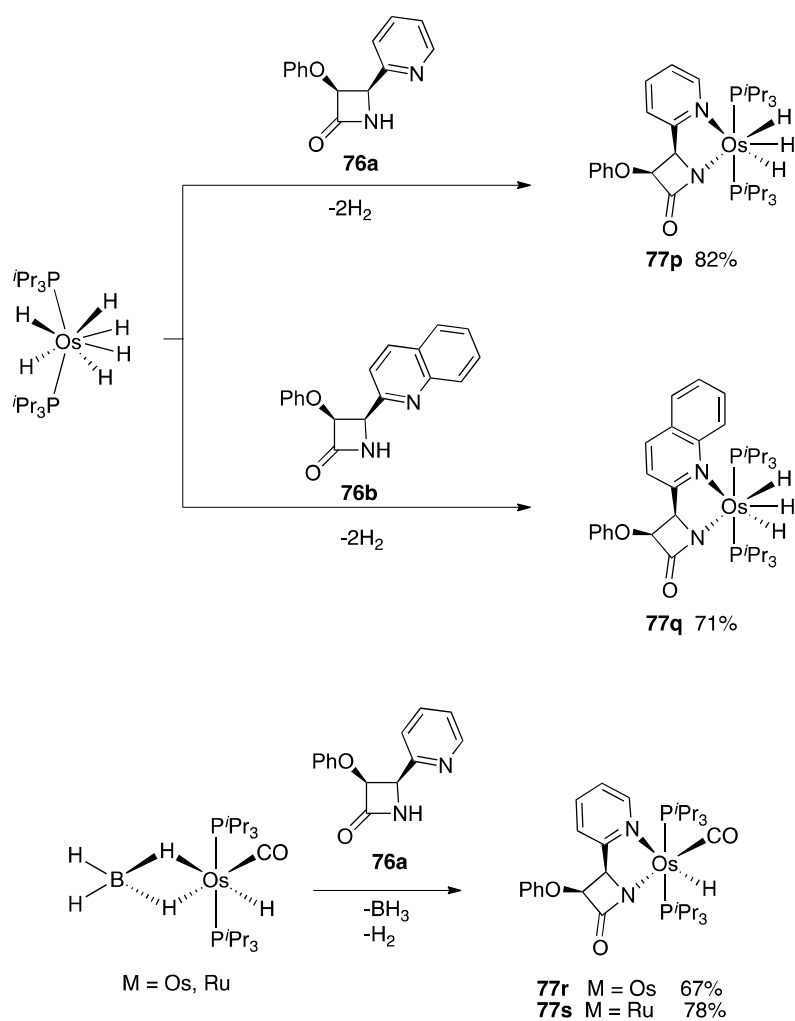
**Scheme 6**

An unprecedented class of tribactams and tetrabactams have been prepared containing a transition metal and its associated ligands at the 2-position of the tricyclic skeleton and reveals that these metallatrinems can be formed through chelated assisted heterolytic N–H bond activation of 2-azetidinones substituted at the 4-position of the four-membered ring with an N-heterocycle, including pyridine, quinoline, isoquinoline, imidazole, and benzimidazole (Scheme 7).



**Scheme 7**

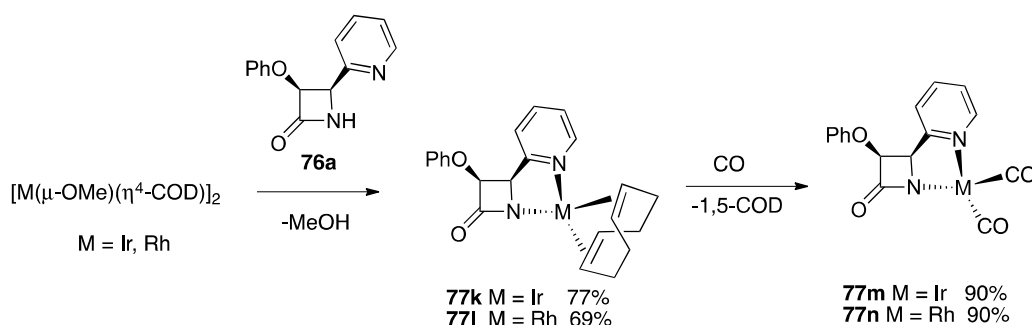
The procedure is compatible with a wide range of transition-metal starting complexes (halfsandwich and diolefin dimers, polyhydride or tetrahydroborate derivatives) and external and internal bases, including the hydride ligand. This versatility allows polycycles to be built containing a variety of saturated and unsaturated metal fragments and four-, six-, and even seven-coordinated metal ions ( $d^4$ ,  $d^6$ ,  $d^8$ ). (Scheme 8)



Scheme 8

Furthermore, once the metallatrinem or metallatetrabactam has been formed, the coordination sphere and oxidation state of the metal center can be modified, without

affecting the sensitive 2-azetidinone backbone, through reactions of substitution and oxidative addition, respectively (Scheme 9).



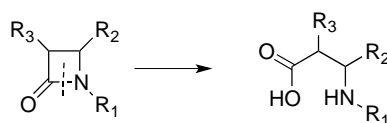
**Scheme 9**

The metal fragment certainly has a significant influence on relevant parameters of the tribactam such as the IR stretching frequency of the lactamic carbonyl, which ranges from 1670 to 1710  $\text{cm}^{-1}$ , the bent angle between the five- and four-membered rings of the tricycle, which changes from 55.55 to 37.92° for the studied cases, and the N–CO bond length in the lactamic ring, which undergoes a notable shortening by replacement of  $\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}$  by  $\text{Ir}(\text{CO})_2$ ,  $\text{OsH}_3(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$ , or  $\text{RuH}(\text{CO})(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$ . It is clear that hard work now needs to be done in order to fully understand the influence of the metal fragment on the relevant parameters of this novel family of tribactams, in particular those determining their activity as inhibitors or antibiotics.

#### **Chapter IV. Fragmentation Reactions of the 2-azetidinone ring promoted by $(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2\text{OsH}_6$**

The high annular tension of the 2-azetidinone has been widely used for the discovery of new reactivity implying ring opening of the  $\beta$ -lactam. The most frequent rupture, and more biologically relevant is the N1-C2 bond, which is responsible for the biological

activity of the  $\beta$ -lactam antibiotics and can be used in the synthesis of  $\beta$ -amino acids (Schem 10).<sup>137</sup>



**Scheme 10**

Less common is the simultaneous rupture of two bonds. This fragmentation can occur in two ways. Fragmentation of type A is the reverse reaction of the Staudinger reaction, producing a ketene and an imine, whereas fragmentation of type B yields an olefin and an isocyanate (Scheme 11). Both fragmentations are observed in mass spectrometry by electron impact of 2-azetidinone rings,<sup>138</sup> whereas fragmentation type A occurs when a  $\beta$ -lactam were irradiated (UV).<sup>139</sup> Pyrolysis of 2-azetidinones produces type B fragmentation.<sup>140</sup> Thermolysis of the 2-azetidinone ring occurs with almost complete retention of the stereochemistry of the 2-azetidinone starting compound, and must take place through a cicloreversion process [ $\sigma 2s + \sigma 2a$ ]. Finally, the ozonolysis of *N*-arylidien- or alkylidene-2-azetidinones causes fragmentation of type B at room temperature.<sup>141</sup>

<sup>137</sup> (a) Kiss, L.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 4438 y referencias allí citadas. (b) Kiss, L.; Forró, E.; Fuster, S.; Fülöp, F. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 6528. (c) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Amino Acids*, 2<sup>a</sup> ed; Juaristi, E.; Soloshonok, V. Eds.; Wiley-Interscience: New Jersey, 2005; Vol. 20, pp. 477-495. (d) Angelaud, R.; Zhong, Y.-L.; Maligres, P.; Lee, J.; Askin, D. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1949. (e) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 1837. (f) Deshmukh, A. R.; Bhawal, M.; Krishnaswamy, D.; Govande, V. V.; Shinkre, B. A.; Jayanthi, A. *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 1889.

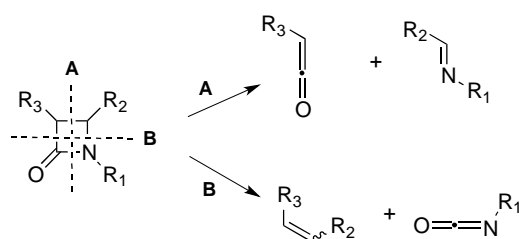
<sup>138</sup> (a) Bourgeois, G.; Picard, J. P.; Cwio, F. P.; Palomo, C. *Adv. Mass Spectrom.* **1989**, 11A, 876. (b) Georgiev, V. S.; Coomber, D. C.; Mullen, G. B. *Org. Mass. Spectrom.* **1988**, 224.

<sup>139</sup> (a) Fischer, M. *Chem. Ber.* **1968**, 101, 2669. (b) Pérez-Ruiz, R.; Saez, J.; Domingo, L. R.; Jiménez, M. C.; Miranda, M. A. *Org. Bio. Chem.* **2012**, 39, 7928.

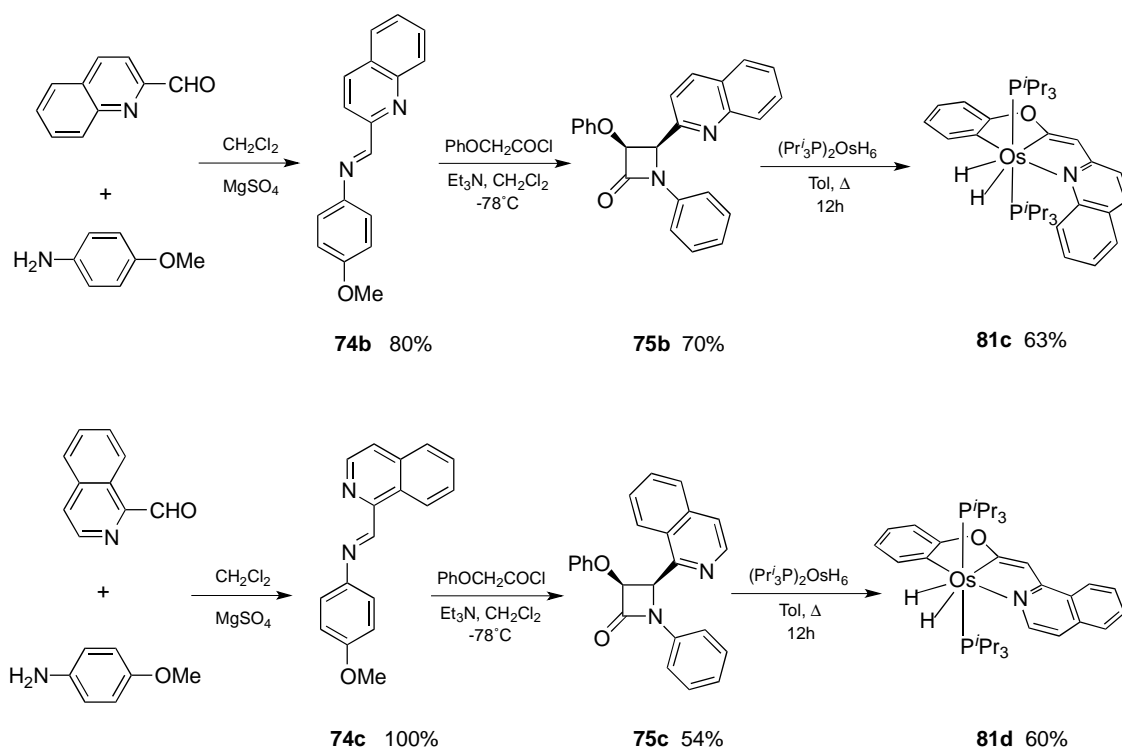
<sup>140</sup> (a) Paquette, L. A.; Wyvratt, M. J.; Allen, O. R., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1763. Un ejemplo relacionado se ha descrito en 2-azetidinonas, (b) Kappe, C. O.; Kollenz, G.; Natech, K.-P.; Leung-Toung, R.; Wentrup, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 488.

<sup>141</sup> (a) Alcaide, B.; Miranda, M.; Pérez-Castells, J.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 297. (b)

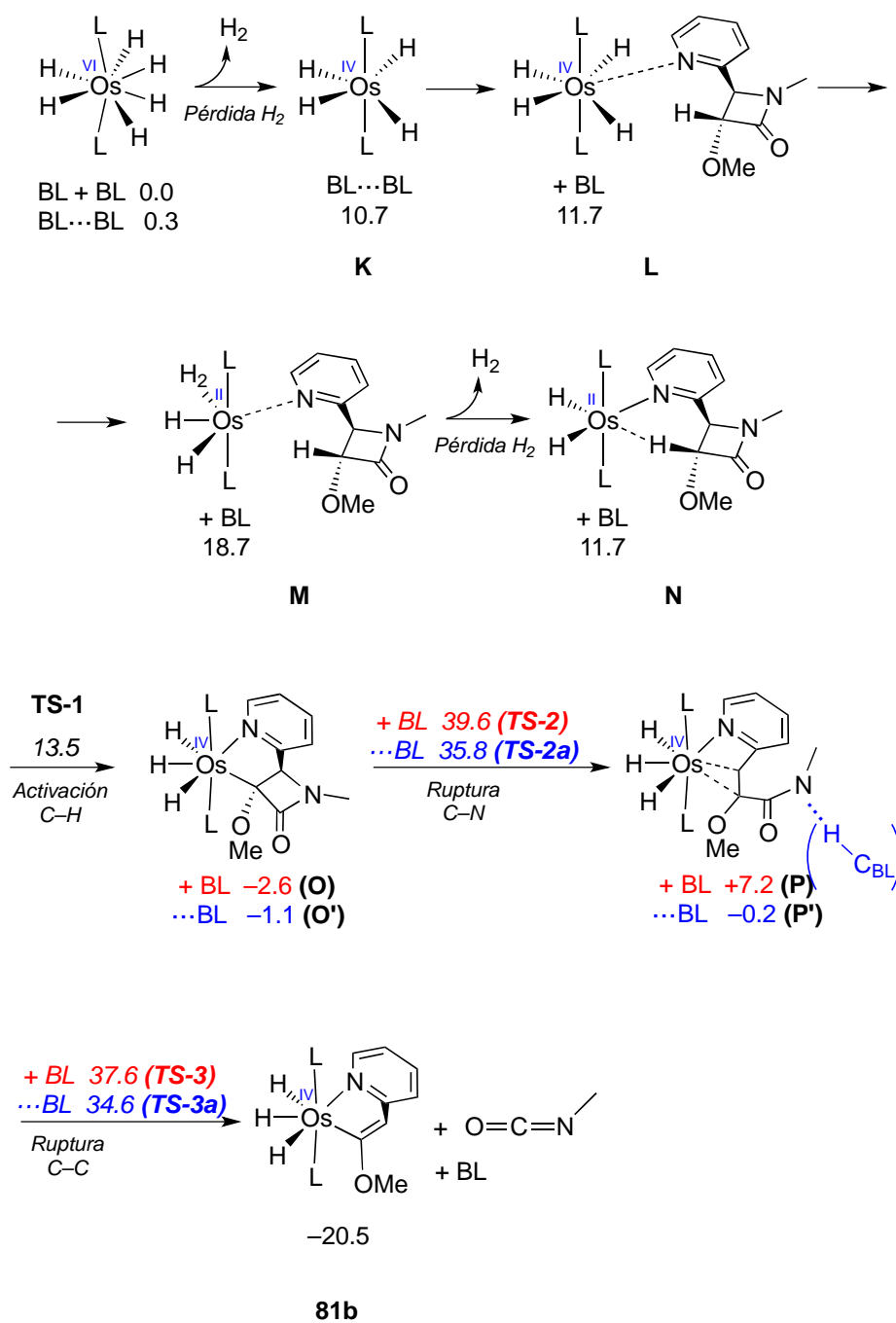


**Scheme 11**

This chapter presents a new kind of fragmentation of 2-azetidinone ring promoted by osmium(VI) complex  $(P^iPr_3)_2OsH_6$  which simultaneously breaks the N1-C4 and C2-C3 bonds generating an osmium polycyclic species. Fragmentation has been observed for *N*-aryl, 3-methoxy or 3-phenoxy, 4-pyridin, 4-quinolin or 4-isoquinolin  $\beta$ -lactams by reacting with  $(Pr^i_3P)_2OsH_6$  obtaining osmapolycycles of 3 to 5 cycles (Scheme 12).

**Scheme 12**

DFT calculations have allowed us to propose the mechanism in Scheme 13.



Scheme 13

## Conclusions

- A new type of metalated- $\beta$ -lactams was developed from simple precursors in just three reaction steps. These new class of compounds are obtained from  $\beta$ -lactams with a 2-phenylpyridine substituent at the positions C4, N1 or C4 and N1 simultaneously, by *N*-directed C–H activation, in the presence of (MCp\*Cl<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (M = Ir, Rh) and NaOAc. Additionally, a preliminary study was conducted on the reactivity of this new metallated- $\beta$ -lactams by CO and alkyne insertion reactions.
- A new class of metallatrinems and metallatetrabactams were synthesized with several different transition metals and associated ligands in the 2-position of the polycyclic skeleton. The obtention of these metalatrinems implied an *N*-directed N–H activation. Several heterocycles (pyridine, quinoline, isoquinoline, imidazole and benzimidazole) have been used as directing groups.

The procedure is compatible with a wide range of transition-metal starting complexes (halfsandwich and diolefin dimers, polyhydride or tetrahydroborate derivatives) and external and internal bases, including the hydride ligand. Polycycles containing a variety of saturated and unsaturated metal fragments and four-, six-, and even seven-coordinated metal ions (d<sup>4</sup>, d<sup>6</sup>, d<sup>8</sup>) have been thus obtained.

- A new fragmentation reaction was described for the 2-azetidinone ring with osmium(VI) complex (P<sup>*i*</sup>Pr<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OsH<sub>6</sub> to yield, after fragmentation of the lactamic ring, new osmapolycycles with interesting properties.

**Información Adicional**

Los *Anexos 4, 5 y 6* conteniendo los datos cristalográficos de los compuestos caracterizados por difracción de rayos X, las coordenadas de las estructuras calculadas para el mecanismo de fragmentación y la colección de espectros respectivamente, se entregan en formato electrónico adjunto a la presente memoria.